

PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局  
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

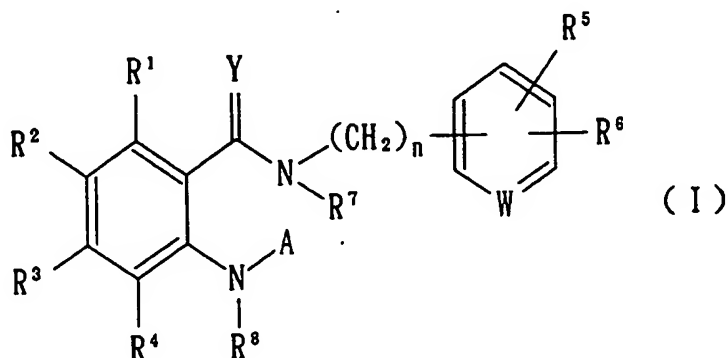


<b>(51) 国際特許分類6</b> C07C 237/30, 237/42, C07D 265/26, 317/60, 405/12, A61K 31/36, 31/44, 31/445, 31/495	<b>A1</b>	<b>(11) 国際公開番号</b> WO95/18097  <b>(43) 国際公開日</b> 1995年7月6日(06.07.95)
<b>(21) 国際出願番号</b> PCT/JP94/02262 <b>(22) 国際出願日</b> 1994年12月27日(27.12.94)  <b>(30) 優先権データ</b> 特願平5/347092 1993年12月27日(27.12.93) JP 特願平6/299110 1994年11月09日(09.11.94) JP  <b>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)</b> エーザイ株式会社(EISAI CO., LTD.)(JP/JP) 〒112-88 東京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo, (JP) <b>(72) 発明者; および</b> <b>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ)</b> 尾崎文博(OZAKI, Fumihiko)(JP/JP) 〒300-12 茨城県牛久市栄町2-35-55 Ibaraki, (JP) 石橋恵治(ISHIBASHI, Keiji)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市吾妻3-19-1 パークヒルつくば吾妻1-401 Ibaraki, (JP) 生田博憲(IKUTA, Hironori)(JP/JP) 〒300-12 茨城県牛久市栄町2-35-12 Ibaraki, (JP) 石原浩樹(ISHIHARA, Hiroki)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市緑が丘42-10 Ibaraki, (JP)		<b>(74) 代理人</b> 弁理士 古谷馨, 外(FURUYA, Kaoru et al.) 〒103 東京都中央区日本橋堀留町1-8-11 日本橋TMビル Tokyo, (JP)  <b>(81) 指定国</b> AU, CA, CN, FI, HU, KR, NO, NZ, RU, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  添付公開書類 国際調査報告書
<b>(54) Title : ANTHRANILIC ACID DERIVATIVE</b>  <b>(54) 発明の名称</b> アントラニル酸誘導体  <div style="text-align: center;"> <p>(I)</p> </div>		
<b>(57) Abstract</b> <p>An anthranilic acid derivative having a cGMP-PDE inhibitory activity and represented by general formula (I), or a pharmacologically acceptable salt thereof wherein R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> represent each independently hydrogen, halogen, hydroxy, optionally halogenated lower alkyl, optionally halogenated lower alkoxy, nitro, hydroxyalkyl, cyano, etc.; R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> represent each independently hydrogen, halogen hydroxy, cyano, optionally halogenated lower alkyl, optionally halogenated lower alkoxy, etc.; W represents -N= or -CH=; R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> represent each independently hydrogen, optionally halogenated lower alkyl, etc.; A represents hydrogen, optionally halogenated lower alkyl, etc.; Z represents hydroxy, optionally halogenated lower alkoxy, cyano, halogen, etc.; Y represents oxygen or sulfur; and n represents an integer of 0, 1 to 6.</p>		

(57) 要約

c GMP-PDE阻害作用を有するアントラニル酸誘導体を提供する。

### 一般式 (I)



〔式中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は同一または相異なる水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン置換されていてもよい低級アルキル基、ハロゲン置換されていてもよい低級アルコキシ基、ニトロ基、ヒドロキシアルキル基、シアノ基などを意味し、 $R^5$ 、 $R^6$ は同一または相異なる水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ハロゲン置換されていてもよい低級アルキル基、ハロゲン置換されていてもよい低級アルコキシ基などを意味する。〕

Wは、式-N=で示される基又は式-CH=で示される基を意味する。R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>は同一または相異なる水素原子、ハロゲン置換されていてもよい低級アルキル基などを意味する。

Aは、水素原子、ハロゲン置換されていてもよい低級アルキル基などを意味する。

Zは、水酸基、ハロゲン置換されていてもよい低級アルコキシ基、シアノ基、ハロゲン原子などを意味する。

Yは酸素原子または硫黄原子を意味する。

$n$  は 0 または 1 ～ 6 の整数を意味する。]

で示されるアントラニル酸誘導体またはその薬理学的に許容できる塩。

[illegible]

## 明 細 書

### アントラニル酸誘導体

#### 発明の分野

本発明は、医薬として優れた作用を有するアントラニル酸誘導体に関する。

#### 発明の背景及び先行技術

虚血性心疾患の1つである狭心症は、これまで高齢者に多い疾患として知られてきた。その治療剤としては、硝酸及び亜硝酸化合物、カルシウム拮抗剤、 $\beta$ -遮断剤などが使われてきたが、狭心症治療や心筋梗塞への進展予防にはまだまだ効果が不十分である。さらに最近、生活形態の変化、社会の複雑化に伴うストレスの増大などにより、狭心症患者の年齢の低下、病態の複雑化などがみられるようになり、新しいタイプのより優れた薬剤が渴望されている。

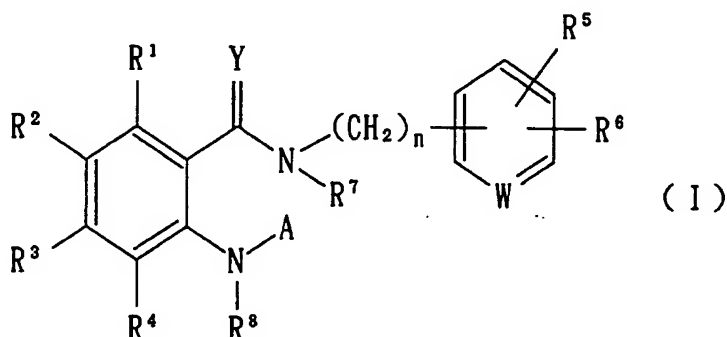
現在使用されている先に挙げた薬剤のうち、硝酸及び亜硝酸化合物の作用は、細胞内セカンドメッセンジャーとして知られているサイクリックヌクレオチドの中のサイクリックGMP（以下cGMPと略す）が関与していると考えられている。cGMPについては血管平滑筋ならびに気管支平滑筋の弛緩作用がよく知られている。これらの薬剤の作用機序は必ずしも明らかではないが、このcGMPの活性はグアニレートシクラーゼを活性化し、cGMP合成を促進することに起因するものと一般に考えられている。しかし、これらの薬剤は、生物学的利用率が低く、比較的作用時間が短い。また、耐性を生じることが報告されており、臨床問題となっている。

### 発明の開示

このような実情に鑑み、本発明者等は新しいタイプのより優れた薬剤を開発すべく探索研究に着手した。

すなわち本発明者らは、c GMP ホスホジエステラーゼ（以下 c GMP-PDE と略す）阻害作用に着目し、これらの作用を有する化合物について長年にわたって鋭意研究を重ねてきた。その結果下記に示すアントラニル酸誘導体がこれらの作用を有し、種々の虚血性心疾患などに有効であることを見出し、本発明を完成した。

本発明は、以下の一般式（I）に示すアントラニル酸誘導体及びその薬理学的に許容できる塩である。



[式中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  は同一または相異なる水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン置換されていてもよい低級アルキル基、ハロゲン置換されていてもよい低級アルコキシ基、ニトロ基、ヒドロキシアルキル基、シアノ基、

式  $-(CH_2)_p-N \begin{matrix} R^9 \\ R^{10} \end{matrix}$  (式中  $R^9$ 、 $R^{10}$  は同一または相異なる水素原子、ハロゲ

ン置換されていてもよい低級アルキル基、アリールアルキル基、ヘテロアリールアルキル基、アシル基、保護されていてもよいカルボキシ基を意味する。また  $R^9$ 、 $R^{10}$  はそれらが結合している窒素原子と一緒に環を形成していてもよい。更に、この環は、置換基を有していてもよい。p は 0 または 1～6 の整数



を意味する。)で示される基、置換基を有していてもよいテトラゾリル基、保護されていてもよいカルボキシル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいピラゾリル基、置換基を有していてもよいイミダゾリ

ル基、式  $\begin{array}{c} (O)_q \\ || \\ -S-R^{13} \end{array}$  (式中  $R^{13}$  は水素原子またはハロゲン置換されていてもよい低級アルキル基を意味する。 $q$  は 0 または 1 ~ 2 の整数を意味する。)で示される基を意味する。更に、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  から選択される互いに隣り合った 2 つの置換基は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、環を形成していてもよい。

$R^5$ 、 $R^6$  は同一または相異なる水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ハロゲン置換していてもよい低級アルキル基、ハロゲン置換されていてもよい低級アルコキシ基を意味する。更に  $R^5$ 、 $R^6$  はこれらがこれらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロアルキル環、オキサラン環、1, 3-ジオキサラン環、1, 4-ジオキサラン環を形成することができる。

W は、式  $-N=$  で示される基又は式  $-CH=$  で示される基を意味する。 $R^7$ 、 $R^8$  は同一または相異なる水素原子、ハロゲン置換されていてもよい低級アルキル基を意味する。更に、 $R^1$  と  $R^7$  が、それぞれが結合している炭素原子と一緒にあって、他に窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を包含していてもよい環を形成していてもよい。更にこの環は、置換基を有していてもよい。

A は、水素原子、ハロゲン置換されていてもよい低級アルキル基、または式  $-X-(CH_2)_m-Z$  (式中 X は式  $-CO-$  で示される基、式  $-CS-$  で示される基、式  $-CH_2-$  で示される基または式  $-S(O)_2-$  で示される基を意味する。)を意味する。

Z は、水酸基、ハロゲン置換されていてもよい低級アルコキシ基、シアノ基、ハロゲン原子、保護されていてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよ

いアリール基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキルオキシ基、式 $-NR^{11}R^{12}$ （式中 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ は、同一または相異なる水素原子、ハロゲン置換されていてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基、アシル基、保護されていてもよいカルボキシ基、置換基を有していてもよいカルバモイル基を意味する。また $R^{11}$ と $R^{12}$ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、環を形成していてもよい。更にこの環は、置換基を有していてもよい。）で示される基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基を意味する。

$m$ は、0 または 1～6 の整数を意味する。）で示される基を意味する。

$Y$ は酸素原子または硫黄原子を意味する。

$n$ は 0 または 1～6 の整数を意味する。]

アントラニル酸は $\alpha$ -アミノ安息香酸であり、アントラニル酸アミドの構造が本発明化合物の基本構造である。

一般式 (I) の定義において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 及び $R^{14}$ の定義にみられるハロゲン置換されていてもよい低級アルキル基において、低級アルキルとは、炭素数 1～6 の直鎖状または分枝状のアルキル基、例えばメチル、エチル、 $n$ -プロピル、 $n$ -ブチル、イソプロピル、イソブチル、1-メチルプロピル、tert-ブチル、 $n$ -ペンチル、1-エチルプロピル、イソアミル、 $n$ -ヘキシルなどを意味する。また、「ハロゲン置換されていてもよい」とは、上記低級アルキル基にいずれかの炭素原子にハロゲン原子が 1 または 2 以上置換されているものを意味し、トリフルオロメチル基、2, 2-ジクロロエチル基などを例として挙げることができる。最も好ましい例としては、メチル基、エチル基またはトリフルオロメチル基を挙げることができる。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  の定義にみられるヒドロキシアルキル基とは、上記低級アルキル基のいずれかの炭素原子に水酸基が結合しているものを意味する。

$R^{11}$ 、 $R^{12}$  の定義にみられるシクロアルキル基とは、炭素数 3～8、好ましくは炭素数 5～6 のものを意味する。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^8$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$  及び  $R^{12}$  の定義にみられるハロゲン置換されていてもよい低級アルコキシ基とは、上記ハロゲン置換されていてもよい低級アルキル基から誘導される基を意味し、メトキシ基、エトキシ基などの低級アルコキシ基のほかにトリフルオロメチルオキシ基、2, 2-ジクロロエチルオキシ基などを包含するものを意味する。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  の定義にみられる「置換基を有していてもよいテトラゾリル基」、「置換基を有していてもよいピラゾリル基」、「置換基を有していてもよいイミダゾリル基」において、置換基とは、メチル、エチル、t-ブチルなどの低級アルキル基；p-メトキシベンジル、p-ニトロベンジル、3, 4-ジメトキシベンジル、ジフェニルメチル、トリチル、フェネチルなどの置換基を有していてもよいフェニル基で置換された低級アルキル基；2, 2, 2-トリクロロエチル、2-ヨードエチルなどのハロゲン化低級アルキル基；ピバロイルオキシメチル、アセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、バレリルオキシメチル、1-アセトキシエチル、2-アセトキシエチル、1-ピバロイルオキシエチル、2-ピバロイルオキシエチルなどの低級アルカノイルオキシ低級アルキル基；パルミトイルオキシエチル、ヘプタデカノイルオキシメチル、1-パルミトイルオキシエチルなどの高級アルカノイルオキシ低級アルキル基；メトキシカルボニルオキシメチル、1-ブトキシカルボニルオキシエチル、1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチル等の低級アルコキシカルボニルオキシ低級アルキル基；カルボキシメチル、2-カルボキシエチル等のカルボキシ低級アルキル基；3-フタリジル等の複素環基；4-グリシルオキシベン

ゾイルオキシメチル、4-[N-(*t*-ブトキシカルボニル)グリシルオキシ]ベンゾイルオキシメチル等の置換基を有していても良いベンゾイルオキシ低級アルキル基；(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチル等の(置換ジオキサレン)低級アルキル基；1-シクロヘキシルアセチルオキシエチル等のシクロアルキル置換低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、1-シクロヘキシルオキシカルボニルオキシエチル等のシクロアルキルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基などを挙げることができる。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、及びZの定義にみられる保護されていてもよいカルボキシル基において、カルボキシルの保護基としては、メチル、エチル、*t*-ブチルなどの低級アルキル基；*p*-メトキシベンジル、*p*-ニトロベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、ジフェニルメチル、トリチル、フェネチルなどの置換基を有していてもよいフェニル基で置換された低級アルキル基；2,2,2-トリクロロエチル、2-ヨードエチルなどのハロゲン化低級アルキル基；ピバロイルオキシメチル、アセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、バレリルオキシメチル、1-アセトキシエチル、2-アセトキシエチル、1-ピバロイルオキシエチル、2-ピバロイルオキシエチルなどの低級アルカノイルオキシ低級アルキル基；パルミトイルオキシエチル、ヘプタデカノイルオキシメチル、1-パルミトイルオキシエチルなどの高級アルカノイルオキシ低級アルキル基；メトキシカルボニルオキシメチル、1-ブトキシカルボニルオキシエチル、1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチル等の低級アルコキシカルボニルオキシ低級アルキル基；カルボキシメチル、2-カルボキシエチル等のカルボキシ低級アルキル基；3-フタリジル等の複素環基；4-グリシルオキシベンゾイルオキシメチル、4-[N-(*t*-ブトキシカルボニル)グリシルオキシ]ベンゾイルオキシメチル等の置換基を有していても良いベンゾイルオキシ低級アルキル基；(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-

4-イル)メチル等の(置換ジオキサレン)低級アルキル基; 1-シクロヘキシルアセチルオキシエチル等のシクロアルキル置換低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、1-シクロヘキシルオキシカルボニルオキシエチル等のシクロアルキルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基などが挙げられる。

更に、種々の酸アミドとなっていて良いが、生体内で分解してカルボキシル基になりうる保護基であればいかなるものでもよい。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 及び $R^{12}$ の定義にみられるアシル基とは、例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基などの脂肪族飽和モノカルボン酸から誘導される基、アクリロイル基、プロピオロイル基、メタクリロイル基、クロトノイル基、イソクロトノイル基、オレオイル基、エライドイル基などの脂肪族不飽和カルボン酸から誘導される基、ベンゾイル基、ナフトイル基、トルオイル基、ヒドロアトロポイル基、シンナモイル基などの炭素環式カルボン酸から誘導される基、フロイル基、テノイル基、ニコチノイル基、イソニコチノイル基などの複素環式カルボン酸から誘導される基、グリコロイル基、ラクトイル基、グリセロイル基、トロポイル基、サリチロイル基、ベラトイル基、アニソイル基、ガロイル基などヒドロキシカルボン酸やアルコキシカルボン酸から誘導される基などを挙げることができる。

$R^9$ と $R^{10}$ 、 $R^{11}$ と $R^{12}$ の定義にみられる「それらが結合している窒素原子と一緒にあって環を形成していてもよい。」とは、 $R^9$ と $R^{10}$ 、または $R^{11}$ と $R^{12}$ が一緒になって、ピペリジン環やピロリジン環を形成してもよいことを意味する。

更に $R^1$ と $R^7$ の定義にみられる「それぞれが結合している炭素原子と一緒にあって、他に窒素原子、酸素原子または硫黄原子を包含していてもよい環を形成していてもよい。」とは、 $R^1$ と $R^7$ が一緒になって、 $R^1$ が結合しているベンゼン環と縮合している環を形成していてもよいことを意味する。例えば、ピペリジン環、ピロリジン環、オキササン環、1, 3-ジオキササン環、1, 4-ジオキサ

ラン環などを挙げることができる。

Zの定義に見られる置換基を有していてもよいアリール基とは、フェニル基、ナフチル基、アントラニル基などを意味する。

Zの定義にみられる置換基を有していてもよいヘテロアリール基とは、ピリジル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピラジル基、ピリミジル基、ピラダジル基、フラニル基、ピラニル基、チエニル基、イソチアゾリル基、フラザニル基、キナゾリル基、インドリル基、キノリル基、ピラゾリジニル基などを挙げることができるが、これらには限定されない。

$R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{14}$ 及びZの定義にみられる置換基を有していてもよいアリールアルキル基において、アリールとは、前記アリールと同様の意味を有する。またアルキルとは、上記低級アルキルから誘導される基を意味する。更にこの場合のアリールアルキルとは、1～3個のアリールがアルキルのいずれの炭素原子に結合していてもよいものを意味する。

$R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 及びZの定義にみられる置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基において、ヘテロアリールとは、上記ヘテロアリールと同様の意味を有する。またアルキルとは、上記低級アルキル基から誘導される基を意味する。更にこの場合のヘテロアリールアルキルとは、1～3個のヘテロアリールがアルキルのいずれの炭素原子に結合していてもよい。

Zの定義にみられる置換基を有していてもよいアリールオキシ基とは、フェノキシ基、ナフチルオキシ基などの上記アリールから誘導される基を意味する。

Zの定義にみられるヘテロアリールオキシ基とは、上記ヘテロアリールオキシ基から誘導される基を意味する。

さらに、「置換基を有していてもよいアリール基」、「置換基を有していてもよいヘテロアリール基」、「置換基を有していてもよいアリールアルキル基」、「置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基」、「置換基を有していて

もよいアリールオキシ基」、「置換基を有していてもよいヘテロアリールオキシ基」、「置換基を有していてもよいカルバモイル基」における「置換基」、 $R^9$ と $R^{10}$ が結合して窒素原子と一緒に形成している環が有する「置換基」及び $R^{11}$ と $R^{12}$ が結合している窒素原子と一緒に形成している環が有する「置換基」における置換基、 $R^1$ と $R^7$ がそれぞれ結合している炭素原子と一緒に形成している環が有する「置換基」とは、水酸基；シアノ基；アミノ基；ニトロ基；塩素原子、フッ素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子；メチル、エチル、n-ブチルなどの低級アルキル基；メトキシ、エトキシ、n-ブトキシなどの低級アルコキシ基；保護されていてもよいカルボキシ基；ヒドロキシアルキル基；カルボキシアルキル基；テトラゾリル基などを挙げることができる。

また、「 $R^4$ と $R^5$ はそれらが結合している窒素原子と一緒に形成している環を形成していてもよい。さらにこの環は置換基を有していてもよい。」で、置換基とは上記の意味を有する。

$R^6$ 、 $R^7$ 及びZの定義において、ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子などを意味する。

本発明において、薬理学的に許容できる塩とは、例えば塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、りん酸塩などの無機酸塩、蟻酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩などの有機酸塩を挙げることができる。

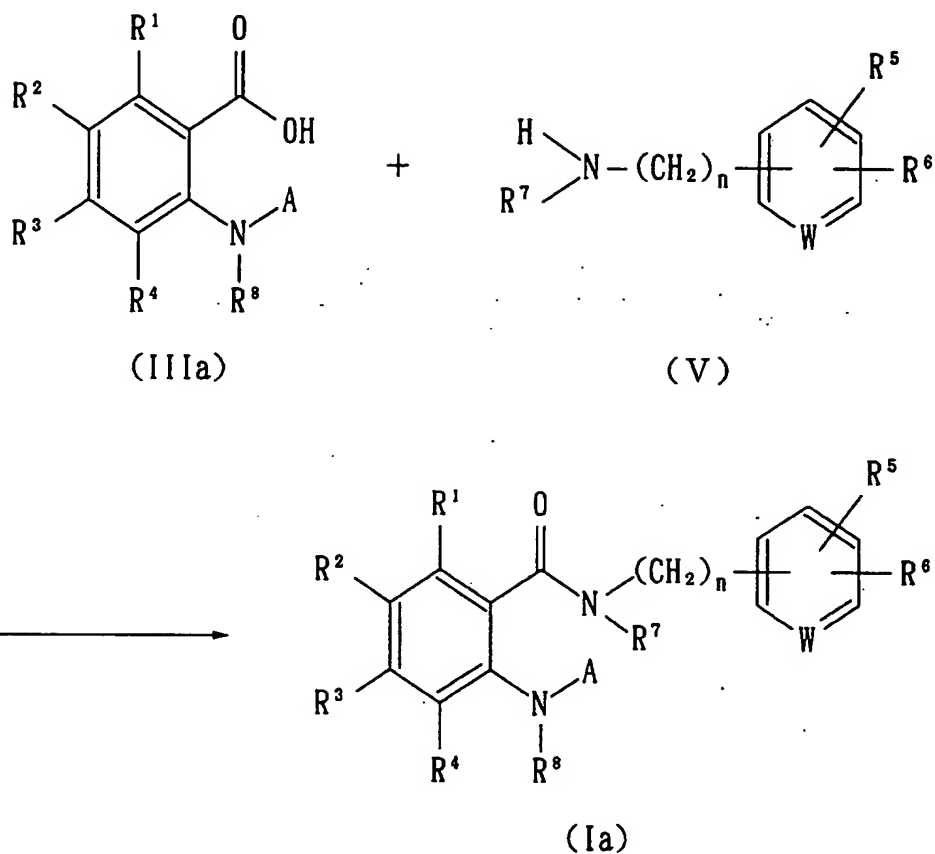
また化合物によっては、水和物を形成する場合もあるが、それらが本発明の範囲に属することは言うまでもない。

Yが酸素原子の場合が好ましい。

以下に本発明化合物の主な製造方法を示す。

製造方法 1

一般式 (I) で示される化合物のうち、Y が酸素原子である場合は、以下の方法で製造することができる。



(式中、 $R^1 \sim R^8$ 、 $A$ 、 $n$  は前記の意味を有する。)

すなわち、一般式 (IIIa) で示されるアントラニル酸誘導体と一般式 (IV) で示されるアミンと常法により縮合して、一般式 (Ia) で示されるアントラニル酸誘導体を得る方法である。

縮合は、通常行われる方法を用いることができるが、縮合剤を用いる方法が好ましいものとしてあげることができる。

この場合、縮合剤としては、通常用いられるものであれば、いかなるものでも使用することができるが、一例を挙げれば、 $N, N'$  -ジシクロヘキシルカルボ



ジイミド、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリンなどを挙げることができる。

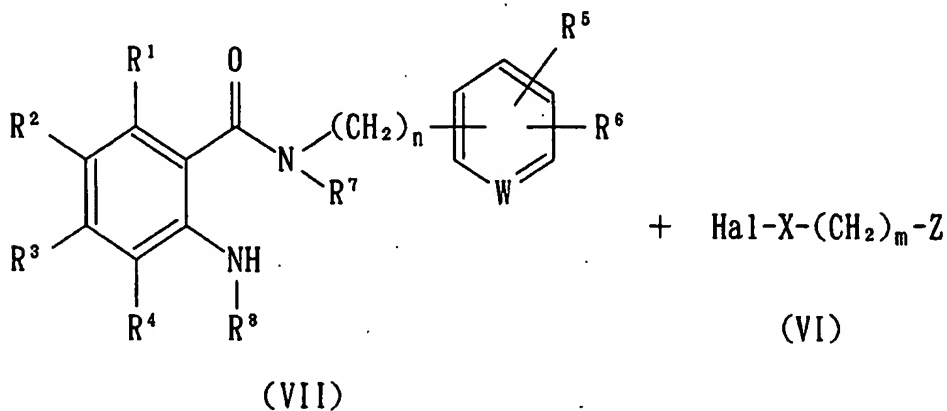
反応は、N-ヒドロキシコハク酸イミドやN-ヒドロキシベンツトリアゾールを共存させると速やかに進行する。

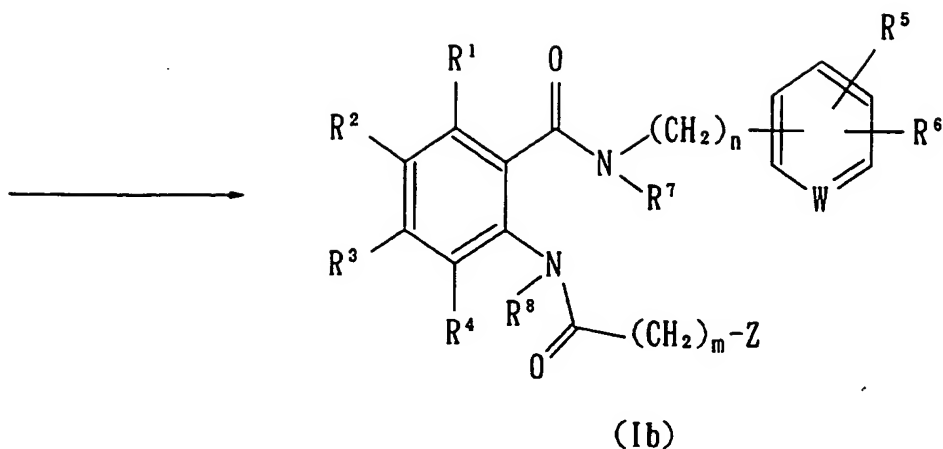
反応溶媒は、水または反応に不活性な有機溶媒であれば、いかなるものも使用することができる。例えばエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ピリジンなどを用いることができる。

反応温度は、約0℃～溶媒の還流温度である。

## 製造方法2

一般式(I)において、Aが式 $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_m-\text{Z}$ (式中Z、mは前記と同様の意味を有する)で示される基の時、以下の方法でも得ることができる。





(一連の式中、 $R^1 \sim R^8$ 、 $m$ 、 $n$ 及び $Z$ は、前記の意味を有する。)

すなわち、一般式 (VI) で示される化合物と一般式 (VII) で示されるアントラニル酸誘導体を反応させ、一般式 (Ib) で示される目的化合物を得る反応である。

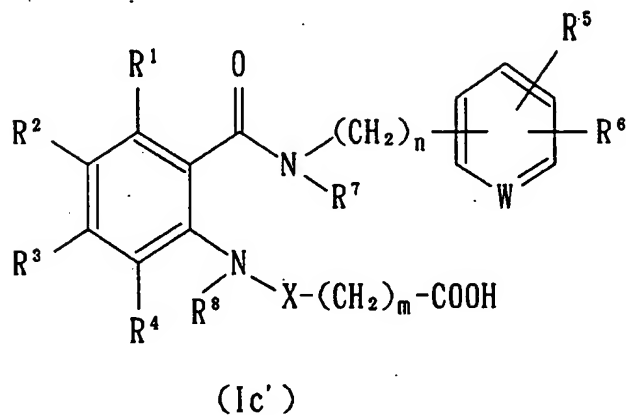
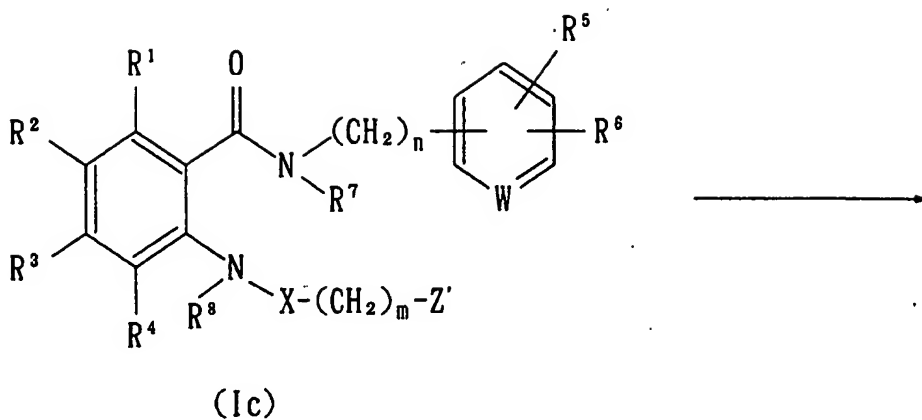
反応溶媒は、反応に不活性な有機溶媒であればいかなるものでも用いることができるが、例を挙げれば、エーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、アセトニトリル、 $N$ ,  $N$ -ジメチルホルムアミド、ピリジンなどを挙げることができる。

反応温度は、約  $-20^{\circ}\text{C}$  ~ 溶媒の還流温度である。

なお、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ルチジンなどの有機塩基、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウムなどの無機塩基を用いると、反応が速やかに進行する。

### 製造方法 3

一般式 (I) において、 $Z$  がカルボキシル基の場合、以下の方法で得ることができる。



(一連の式中、 $R^1 \sim R^8$ 、 $m$ 、 $n$ は前記の意味を有する。 $Z'$ は保護されたカルボキシル基を意味する。)

すなわち、一般式(Ic)で示される化合物を加水分解することにより、一般式(Ic')で示される目的化合物を得る反応である。

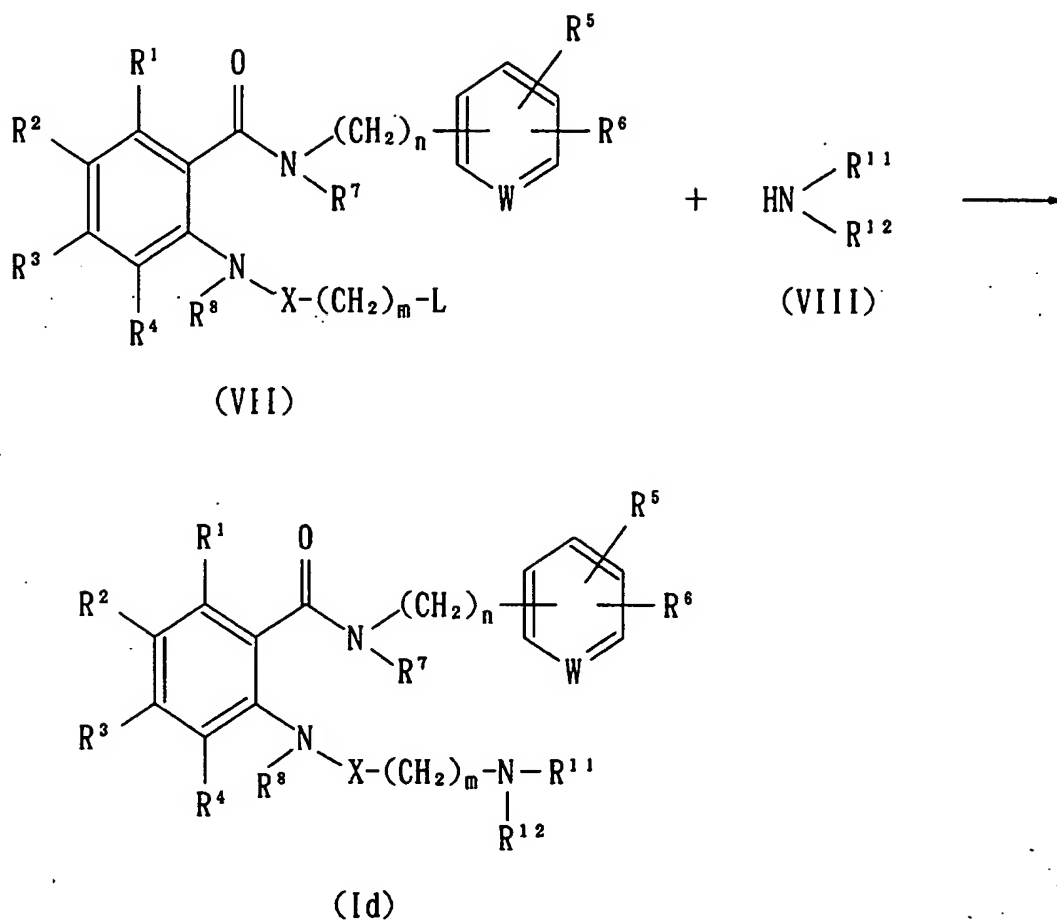
反応溶媒は、反応に関与しない有機溶媒であればいかなるものを使用できるが、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒を好ましいものとして挙げることができる。

反応温度は、約 $0^\circ\text{C}$ ～溶媒の還流温度が好ましい。

更に、反応に際し、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウムなどの無機塩基を存在させると、好ましい結果が得られる。

## 製造方法 4

一般式 (I) において、Z が式  $-NR^{11}R^{12}$  で表される場合、以下の方法でも得ることができる。



(一連の式中、 $R^1 \sim R^8$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $n$ 、 $m$ は前記の意味を有する。 $L$ は、ハロゲン原子、パラトルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基などの脱離基を意味する。)

すなわち、一般式 (VII) で表される化合物と一般式 (VIII) で示されるアミンを反応させて一般式 (Id) で示される目的化合物を得る反応である。

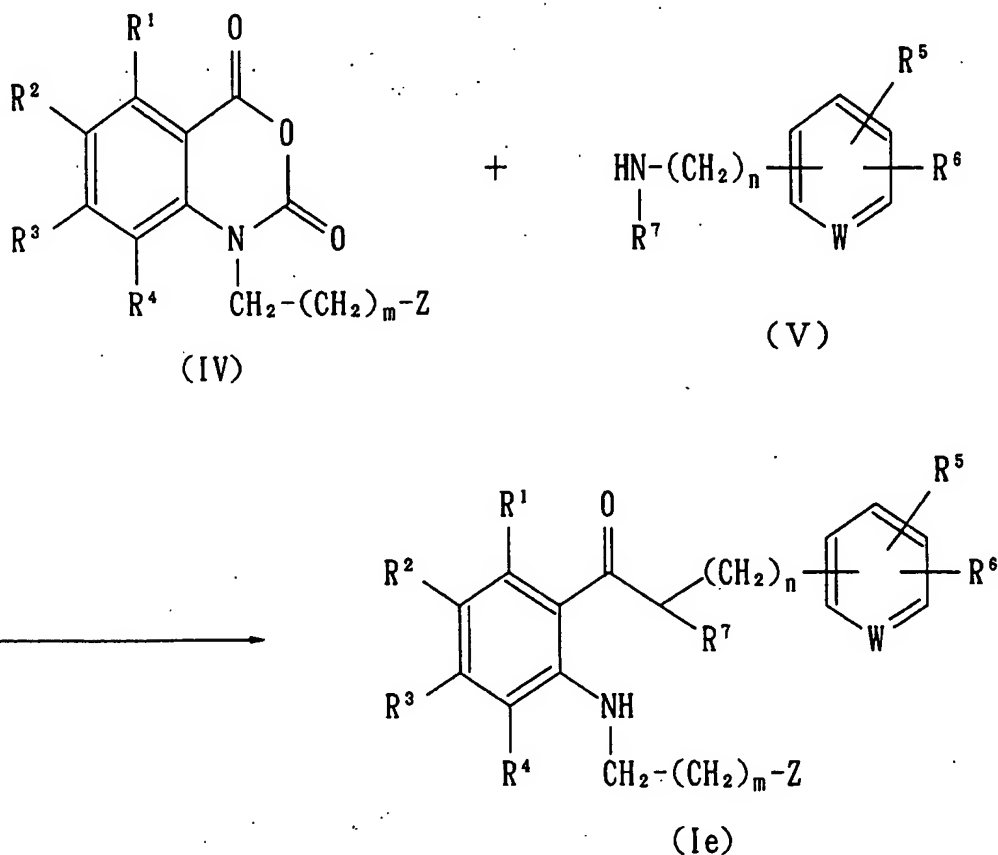
反応溶媒は、エーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、メタノール、エタノールなどアルコール系溶媒、ジクロロメタン、

クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどを挙げることができる。

反応温度は、約 0℃～溶媒の還流温度が好ましい。

### 製造方法 5

一般式 (I) において、R<sup>8</sup> が水素原子 X が式 -CH<sub>2</sub>- で示される基の場合、以下の方法で得ることができる。



(一連の式中、R<sup>1</sup> ~ R<sup>7</sup>、m、n、Z は前記の意味を有する。)

すなわち、一般式 (IV) で示される化合物を一般式 (V) で示される化合物と反応させ、一般式 (Ie) で示される目的化合物を得ることができる。

反応には、エーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭化水素系溶媒、アセトニトリ

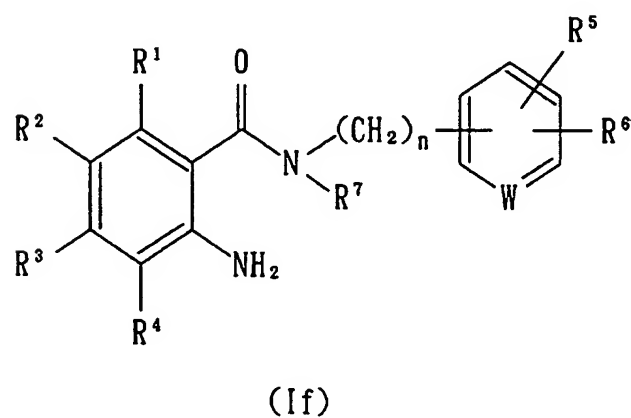
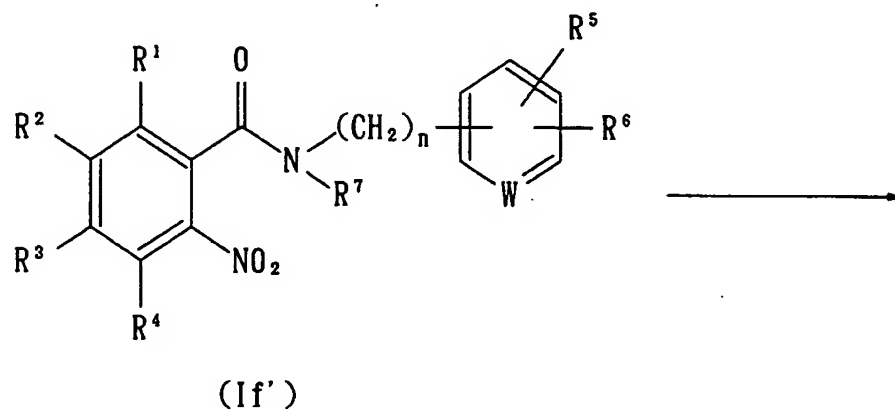
ル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンなどの反応に不活性な溶媒を使用することができる。

反応温度は約 0 °C ~ 溶媒の還流温度が好ましい。

なお、反応に際し、4-ジメチルアミノピリジン、4-ピロリジノピリジンなどの塩基を触媒量加えると、好ましい結果が得られる。

### 製造方法 6

一般式 (I) において、 $R^8$ 、A が水素原子の場合、以下の方法でも得ることができる。



(一連の式中、 $R^1 \sim R^7$ 、 $n$  は前記の意味を有する。)

すなわち、一般式 (If') で示される化合物を常法により還元することにより、

一般式 (I f) で示される目的化合物を得る方法である。

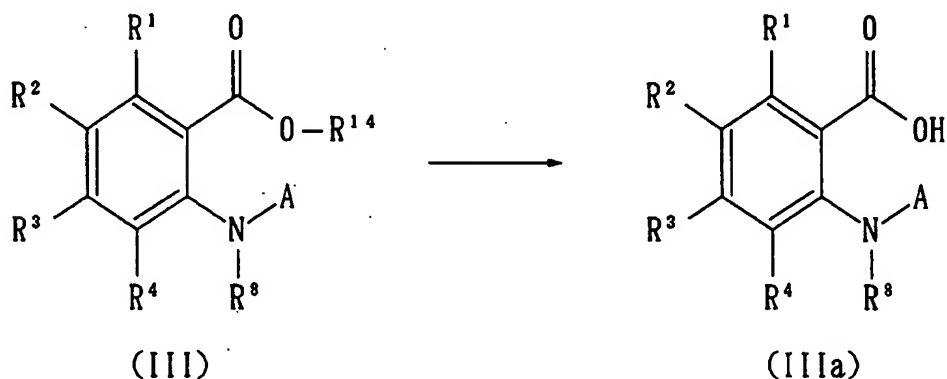
還元は、通常用いられる方法により行うことができるが、例を挙げれば、パラジウム-炭素、酸化白金などによる接触還元、あるいは、鉄、スズ、亜鉛などの金属と塩酸、酢酸などの酸を用いた還元法、塩化第2スズなどを用いた還元法を挙げることができる。

反応溶媒は、メタノール、エタノールなどの反応に関与しない溶媒を用いることができる。

反応温度は、約 0 °C ~ 溶媒の還流温度が好ましい。

#### 製造方法 7

製造方法 1 における出発物質である一般式 (IIIa) で示される化合物は、以下の方法で得ることができる。



(一連の式中、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^4$ 、 $\text{R}^8$ 、A は前記の意味を有する。 $\text{R}^{14}$  は、 $\text{R}^{14}$  の定義から水素原子を除いたものから選択される基を意味する。)

すなわち、一般式 (III) で示される化合物を脱保護することにより、一般式 (IIIa) で示される化合物を得ることができる。

$\text{R}^{14}$  が、アルキルの場合には、反応溶媒として、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンなどの反応に関与しない溶媒を用い、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウムなどの塩基

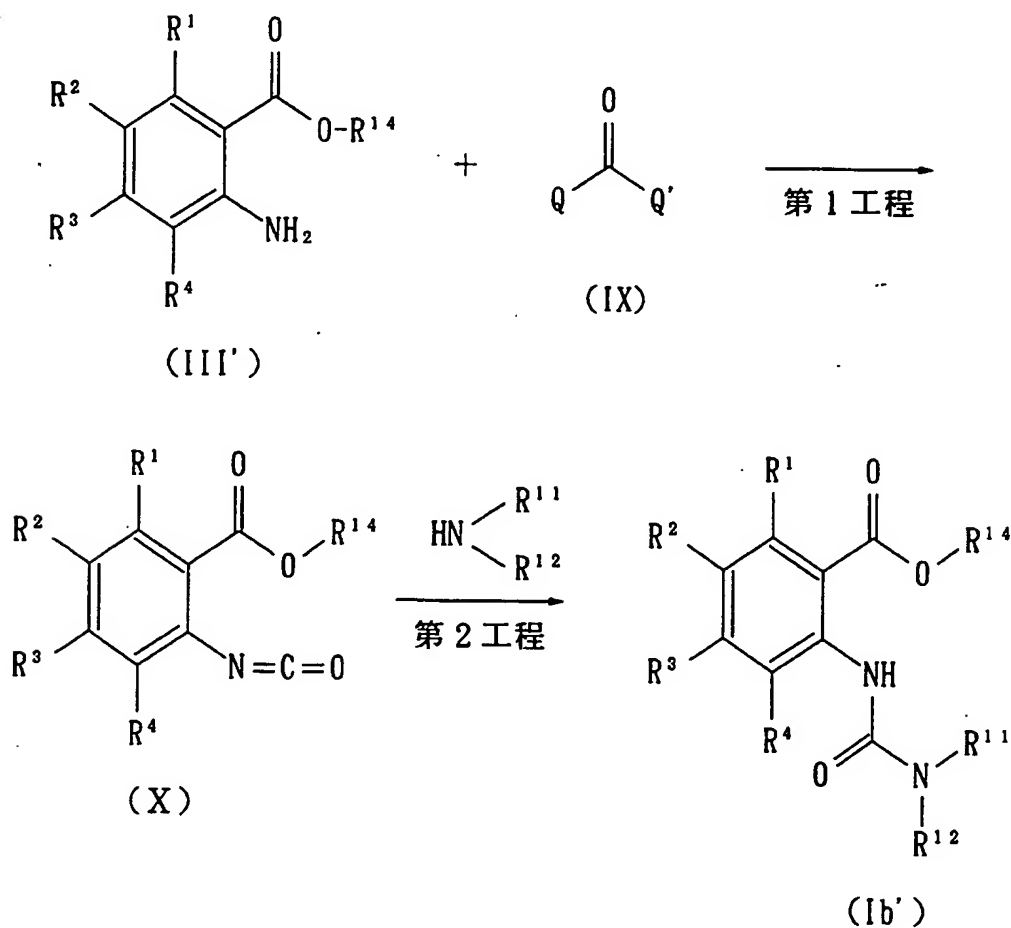
存在下約 0℃～溶媒の還流温度で反応させるのが好ましい。

R<sup>14</sup>が、ベンジルの場合には、パラジウム-炭素などを触媒とした接触還元により一般式 (IIIa) で示される化合物を得ることができる。

更に、R<sup>14</sup>が 4-メトキシベンジル、ベンズヒドリルなどの場合には、反応溶媒として、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンなどを用い、アニソール存在下、トリフルオロ酢酸などで脱保護を行うことができる。この場合の反応温度としては、約 0℃～溶媒の還流温度が好ましい。

### 製造方法 8

製造方法 7 における出発物質である一般式 (III) において、X が式 -CO- で示される基、m が 0、R<sup>8</sup> が水素原子の場合、以下の方法で得ることができる。





(一連の式中、QまたはQ'は塩素原子、トリクロロメトキシ基、イミダゾリル基を意味する。R<sup>1</sup>～R<sup>4</sup>、R<sup>11</sup>～R<sup>13</sup>は前記の意味を有する。)

#### (第1工程)

すなわち、一般式(III')で示される化合物と一般式(IX)で示される化合物を反応させ一般式(X)で示される化合物を得る工程である。

反応には、エーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの反応に関与しない溶媒を用いることができる。

反応温度は、約0℃から溶媒の還流温度が好ましい。

反応に際し、必要により、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基を用いると反応が円滑に進行する。

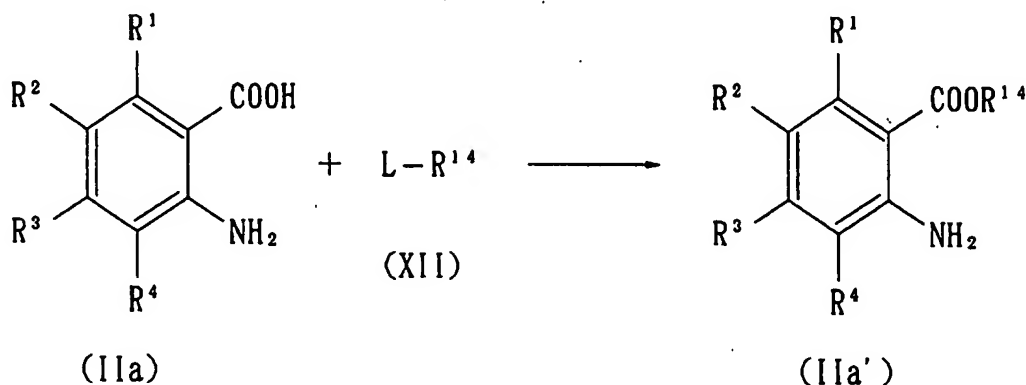
ここで得られる化合物(X)は、単離することなく第2工程で使用してもよい。

#### (第2工程)

第1工程で得られた一般式(X)で示される化合物を一般式(VIII)で示される化合物を反応させることにより、一般式(I'b)を得る工程である。反応温度は、約0℃～溶媒の還流温度が好ましい。

#### 製造方法9

製造方法8における出発物質であるアントラニル酸誘導体(III')のうち、カルボキシル基がフリーであるアントラニル酸誘導体(IIa)は、以下の方法で得ることができる。



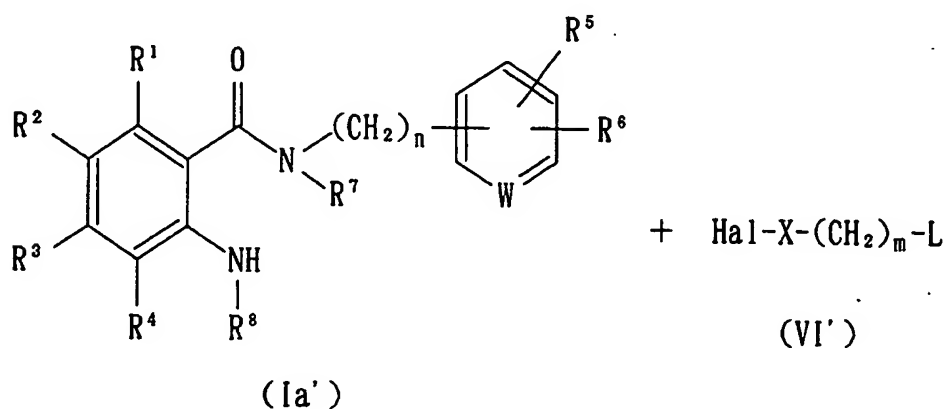
(一連の式中、 $R^1 \sim R^4$ 、 $R^{14}$ は前記の意味を有する。)

すなわち、一般式(Ila)で示される化合物を一般式(XII)で示される化合物を反応させ、一般式(Ila')で示される化合物を得る反応である。

反応には、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンなどを用い、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどの塩基存在下、約0℃～溶媒の還流温度で反応させることが好ましい。

#### 製造方法 10

製造方法4における出発物質である一般式(VII)で示される化合物は、以下の方法で得ることができる。



(一連の式中Hal はハロゲン原子を意味する。Lはハロゲン原子、パラトルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基などの脱離基を意味する。R<sup>1</sup> ~ R<sup>4</sup>、m、n、Xは前記の意味を有する。)

すなわち、一般式 (Ia') で示される化合物と一般式 (VI') で示される化合物を反応させ、一般式 (Id') で示される化合物を得る方法である。

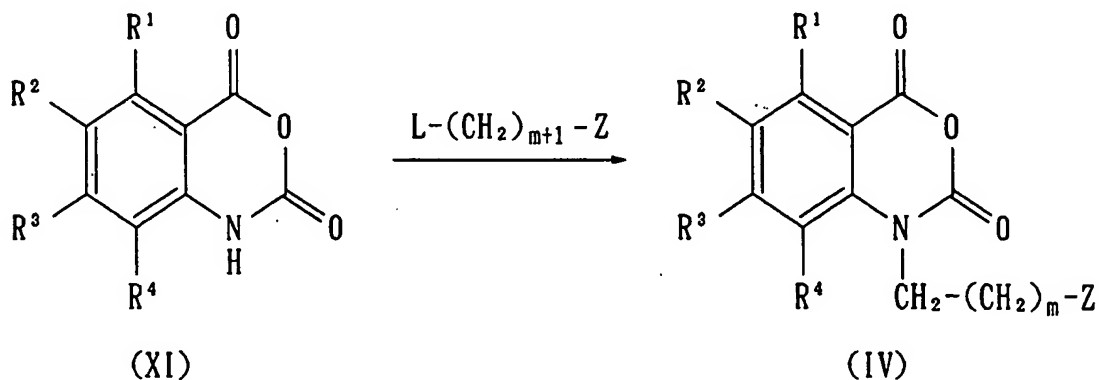
反応溶媒としては、エーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ピリジンなどの反応に不活性な溶媒を用いることができる。

反応温度は -20℃ ~ 溶媒の還流温度が好ましい。

なお、反応に際し、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ルチジンなどの有機塩基、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウムなどの無機塩基を共存させると、好ましい結果を得ることができる。

#### 製造方法 1 1

製造方法 5 における出発物質である一般式 (IV) される化合物は、以下の方法で得ることができる。



(式中 R<sup>1</sup> ~ R<sup>4</sup>、m、X、Hal 及び Z は前記の意味を有する。)

すなわち、一般式 (XI) で示される化合物を水酸化ナトリウム、水素化カリウ

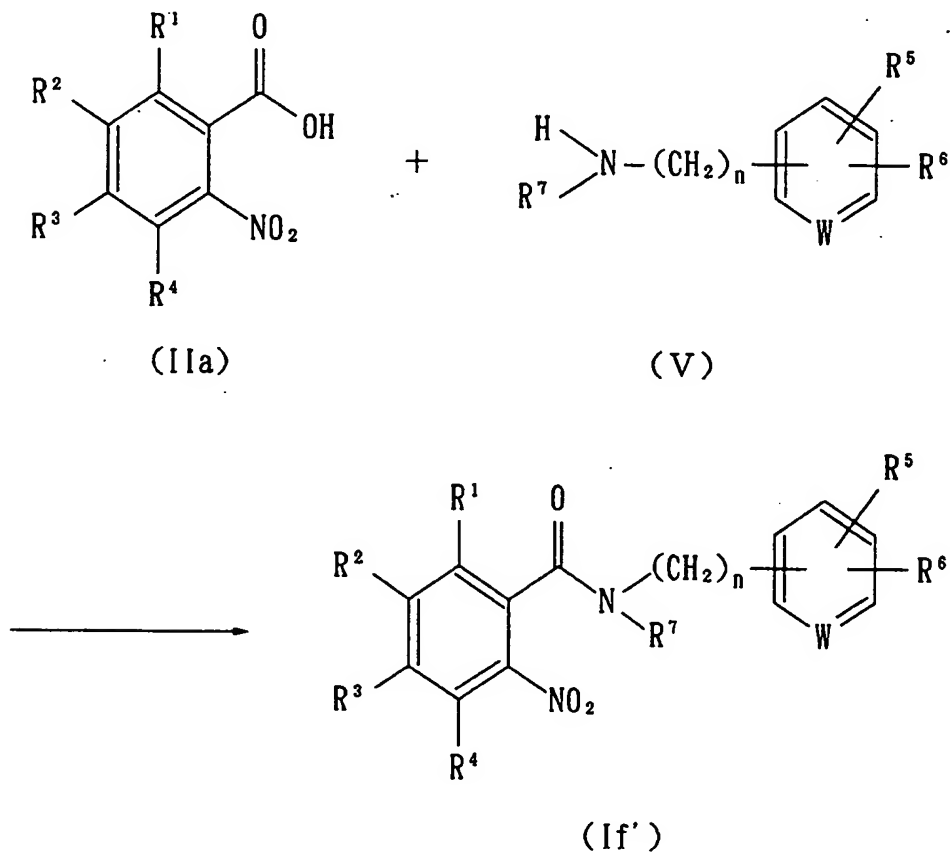
ムなどと反応させた後、一般式(VI')で示される化合物と反応させて、目的化合物(X)で示される化合物を得る方法である。

反応には、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセタミド、テトラヒドロフランなどの反応に関与しない溶媒を用いることができる。

反応温度は、約0℃～溶媒の還流温度が好ましい。

## 製造方法 1 2

製造方法 6 における出発物質である一般式 (If') で示される化合物は、以下の方法で得ることができる。



(式中 R<sup>1</sup> ~ R<sup>7</sup>、n は前記の意味を有する。)

すなわち、一般式 (IIa) で示されるカルボン酸またはその反応性誘導体を一般式 (V) で示される化合物と反応させ、アミド化することにより、一般式 (If')

で示される化合物を得る方法である。化合物 (IIa) の反応性誘導体としては、酸クロリド、酸ブロミドの様な酸ハライド、酸アジド、N-ヒドロキシベンズトリアゾールやN-ヒドロキシコハク酸イミドなどとの活性エステル、パラトルエンスルホン酸やリン酸エステルなどとの混合酸無水物などが例として挙げられる。

化合物 (IIa) として遊離のカルボン酸を用いる時は、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1, 2-ジヒドロキノリンなどの縮合剤の存在下に反応を行うことができる。

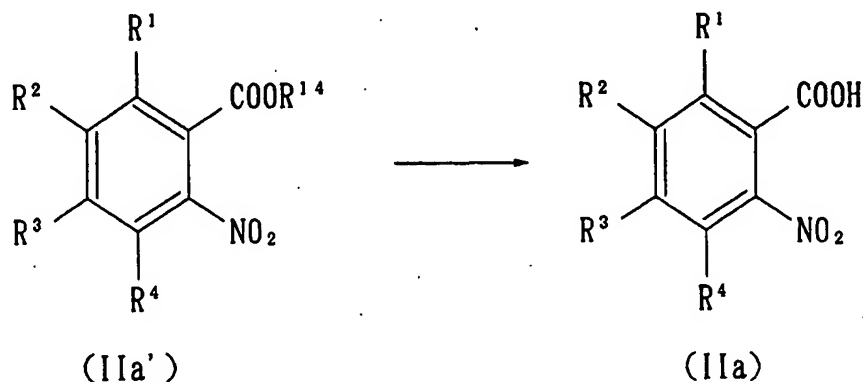
反応には、反応に不活性な有機溶媒、例えば、エーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミドなどを用いることができる。

反応温度は、約 0℃～溶媒の還流温度が好ましい。

なお、反応性誘導体の種類によっては、反応に際し、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ルチジン、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの塩基を加えると、好ましい結果を得ることができる。

### 製造方法 13

製造方法 12 における出発物質である一般式 (IIa) で示される化合物は、以下の方法で得ることができる。



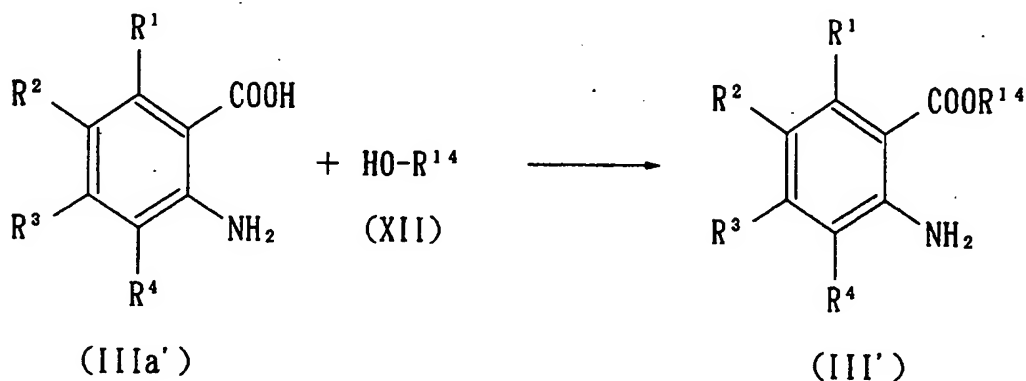
(式中 $R^1 \sim R^4$ 、 $R^{14}$ は、前記の意味を有する。)

即ち、一般式(IIa')で示される化合物を脱保護することにより、一般式(IIa)で示される化合物を得ることができる。

反応溶媒として、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、1、4-ジオキサン等の反応に関与しない溶媒を用い、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム等の塩基存在下、約 $0^\circ\text{C}$ ～溶媒の還流温度で反応させるのが好ましい。

#### 製造方法 1 4

製造方法 8 における出発物質である一般式(III')で示される化合物は、以下の方法で得ることができる。



(式中 $R^1 \sim R^4$ 、 $R^{14}$ は、前記の意味を有する。)

即ち、一般式(IIIa')で示される化合物を一般式(XII)で示される化合物を縮合させ、一般式(III')で示される化合物を得ることができる。

縮合は、通常行なわれる方法を用いることができるが、縮合剤を用いる方法が好ましいものとして挙げることができる。この場合縮合剤としては、通常用いるものであればいかなるものも使用することができるが、一例を挙げれば $N,N'$ -ジシクロヘキシルカルボジイミド、 $N$ -エチル- $N'$ -(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリンなどを挙

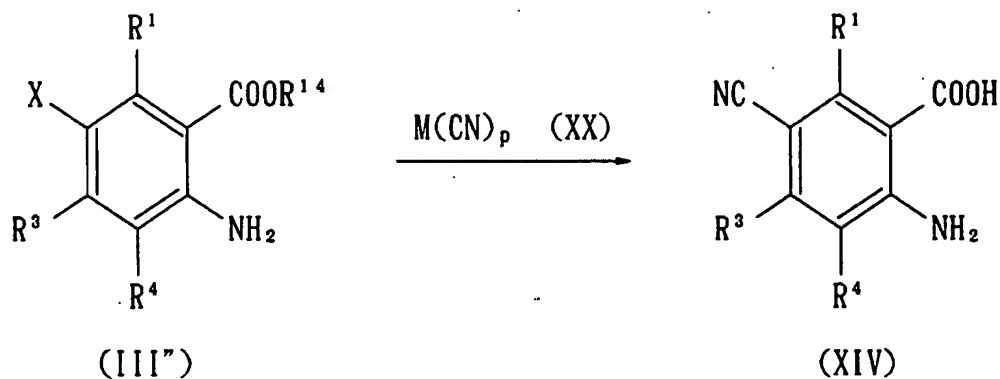
げることができる。

反応は4-ジメチルアミノピリジンや4-ピロリジノピリジンを共存させると速やかに進行する。

反応溶媒としては、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド等の反応に関与しない溶媒を用い、約0℃～溶媒の還流温度で反応させるのが好ましい。

### 製造方法 15

製造方法 7 における出発物質である一般式 (III) において、X が式-CO-で示される基、m が 0、R<sup>2</sup> がシアノ基、R<sup>8</sup> が水素原子の場合、以下の方法で得ることができる。



(式中R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>14</sup>は、前記の意味を有する。Mは金属原子を意味し、pは、1から3の整数を意味する。)

即ち、一般式 (III') で示される化合物と一般式 (XX) で示される遷移金属シアン化合物を反応させ、一般式 (XIV) で示される化合物を得ることができる。

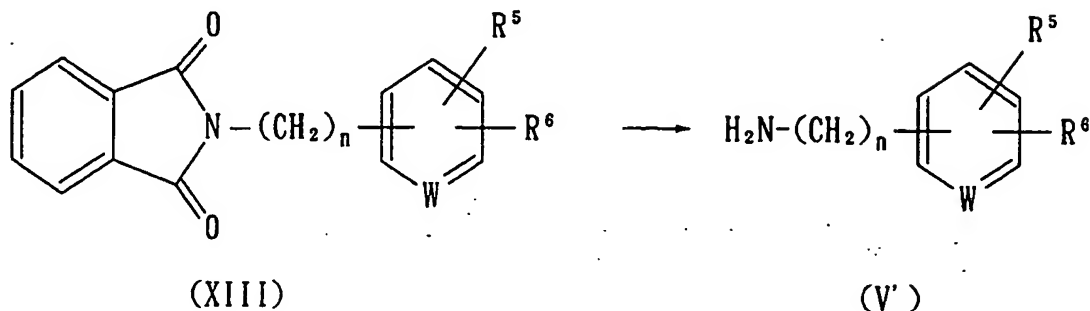
遷移金属シアン化合物としては、シアン化第一銅を好ましいものとして挙げるることができる。

反応は無溶媒あるいは反応に不活性な有機溶媒、例えばピリジン、キノリン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン、HMPA等の有機溶媒を用い、

約 0℃～溶媒の還流温度で反応させるのが好ましい。

### 製造方法 16

製造方法 1 における一般式 (V) で示される化合物において、R<sup>7</sup> が水素原子の場合、以下の方法で得ることができる。



(式中 R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、n は、前記の意味を有する。)

即ち、一般式 (XIII) で示される化合物を脱保護することにより、一般式 (V') で示される化合物を得ることができる。脱保護には、通常、酸あるいはアルカリによる加水分解反応を用いることができるが、ヒドラジンを用いて脱保護を行なうのが好ましい。

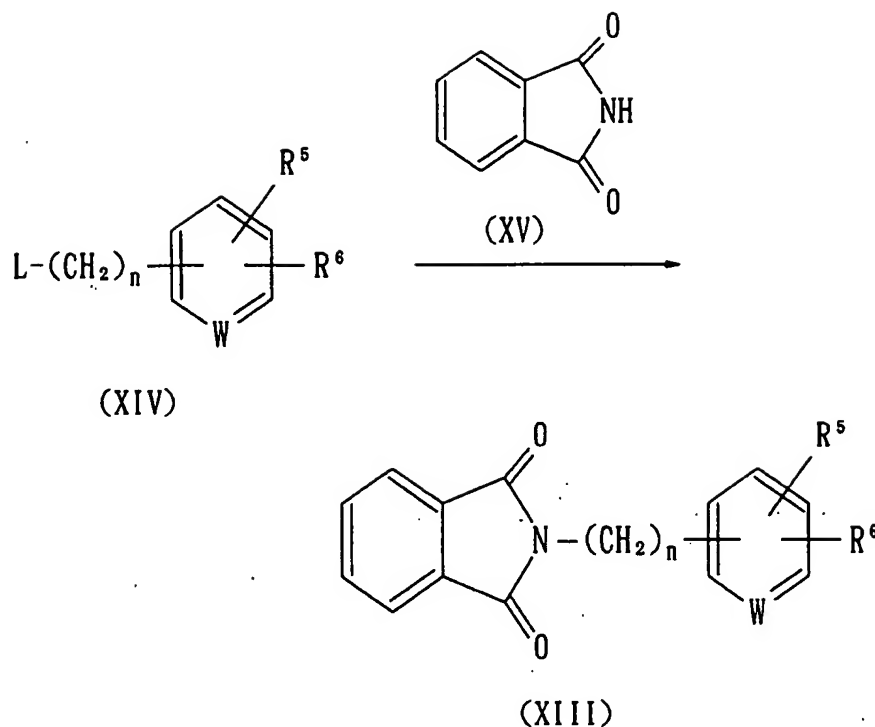
反応溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、1、4-ジオキサン等の反応に関与しない溶媒を用いることができる。

反応温度は、約 0℃～溶媒の還流温度が好ましい。

### 製造方法 17

製造方法 16 における出発物質である一般式 (XIII) で示される化合物は、以下の方法で得ることができる。





(式中  $R^5$ 、 $R^6$ 、 $n$  及び  $L$  は、前記の意味を有する。)

即ち、一般式 (XIV) で示される化合物と一般式 (XV) で示されるフタルイミドと反応させ、一般式 (XIII) で示される化合物を得ることができる。

$L$  が水酸基の場合、光延反応により一般式 (XV) で示される化合物をフタルイミドと縮合させ、一般式 (XIII) で示される化合物を得ることができる。

反応は通常用いられる方法により行なうことができるが、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等のホスフィン化合物及びアゾカルボン酸ジエチル、アゾカルボン酸ジエチル等のアゾカルボン酸ジエステルを用いて行なうことができる。

反応溶媒としては、テトラヒドロフラン、1、4-ジオキサン、アセトニトリル等の反応に関与しない溶媒を用い、約  $0^\circ\text{C}$  ~ 溶媒の還流温度で反応させるのが好ましい。

$L$  がハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ、パラトルエンスルホニルオキシ等の脱離基の場合、一般式 (XIV) で示される化合物をフタルイミドあるいはフタ

ルイミドのアルカリ金属塩と反応させ、一般式 (XIII) で示される化合物を得ることができる。フタルイミドのアルカリ金属塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩を挙げることができる。

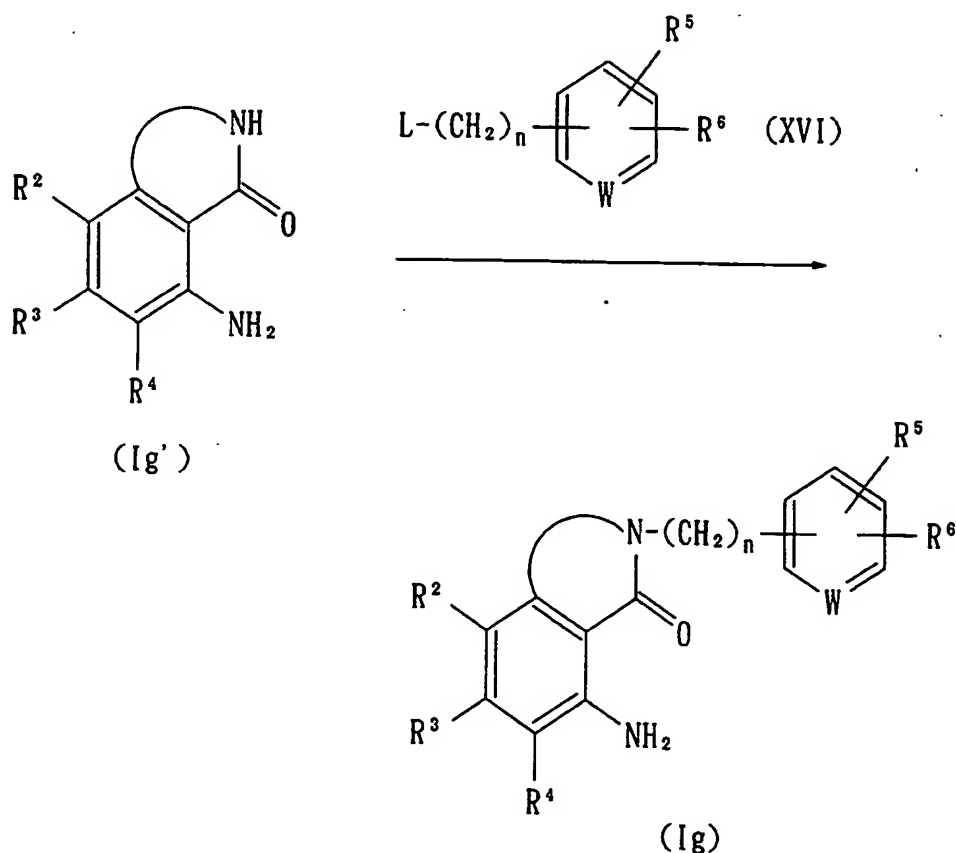
反応溶媒としては、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等の反応に関与しない溶媒を用いることができる。

フタルイミドを用いるばあいは、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム等の、無機塩基、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジアザビシクロウンデセン等の有機塩基を共存させると、反応が速やかに進行する。

反応温度は、約 0℃～溶媒の還流温度が好ましい。

#### 製造方法 18

一般式 (I) で示される化合物のうち、Y が酸素原子、R<sup>1</sup>、R<sup>7</sup> が一緒になって環を形成している場合、以下の方法で得ることができる。



(式中  $R^2 \sim R^6$ 、 $n$  及び  $L$  は、前記の意味を有する。)

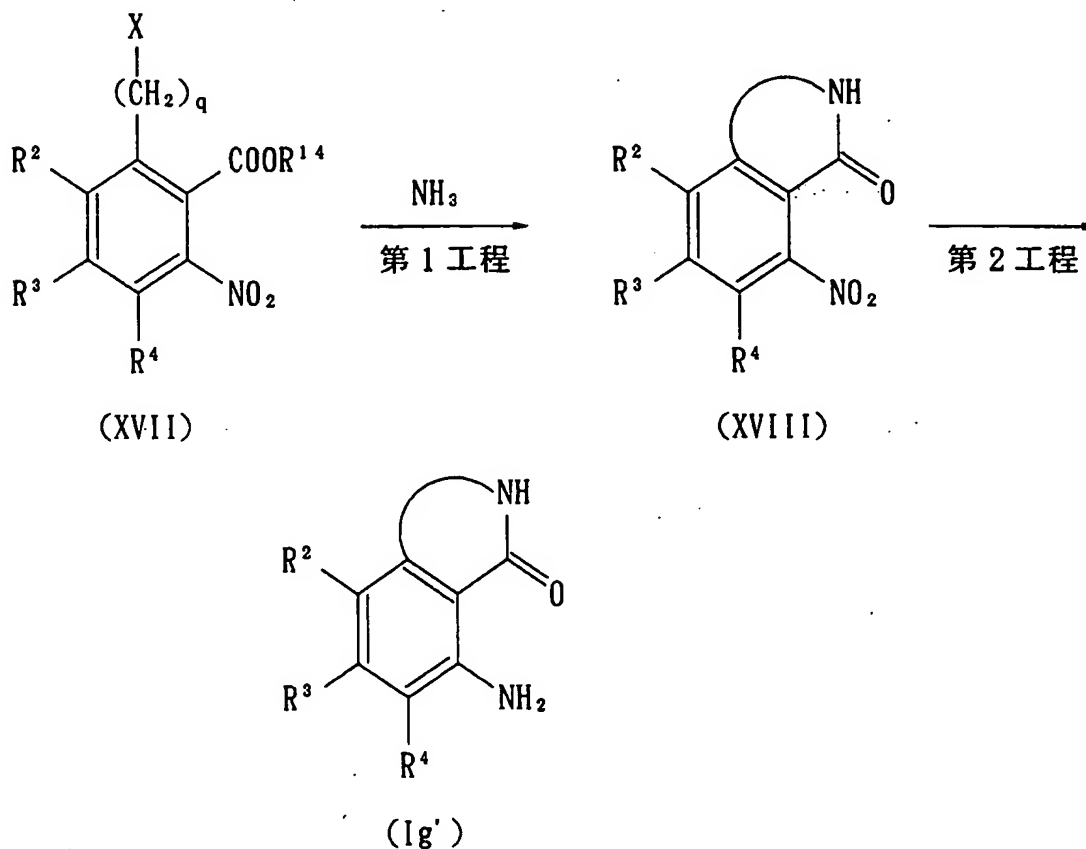
即ち、一般式 (Ig') で示される化合物と一般式 (XVI) で化合物を反応させ、一般式 (I') で示される化合物を得ることができる。

反応は、水素化ナトリウム、水素化カリウム、カリウム *t*-ブトキシド等の塩基存在下に行なうのが好ましい。

溶媒は、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、*N,N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、*N*-メチル-2-ピロリドン等の反応に参与しない溶媒を用い、約  $0^\circ\text{C}$  ~ 溶媒の還流温度で反応させるのが好ましい。

#### 製造方法 19

製造方法 18 における出発物質である一般式 (Ig') で示される化合物は、以下の方法で得ることができる。



(式中 $R^2 \sim R^4$ 、 $R^{14}$ 及び $L$ は、前記の意味を有する。 $q$ は1～6の整数を意味する。)

(第1工程)

即ち、一般式(XVII)で示される化合物をアンモニアと反応させ、一般式(XV III)で示される化合物を得る工程である。

反応には、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等の反応に関与しない溶媒を用いることができる。

反応温度は、約0℃～溶媒の還流温度が好ましい。

(第2工程)

即ち、一般式(XVIII)で示される化合物を常法により還元することにより、一般式(Ig')で示される化合物を得る工程である。

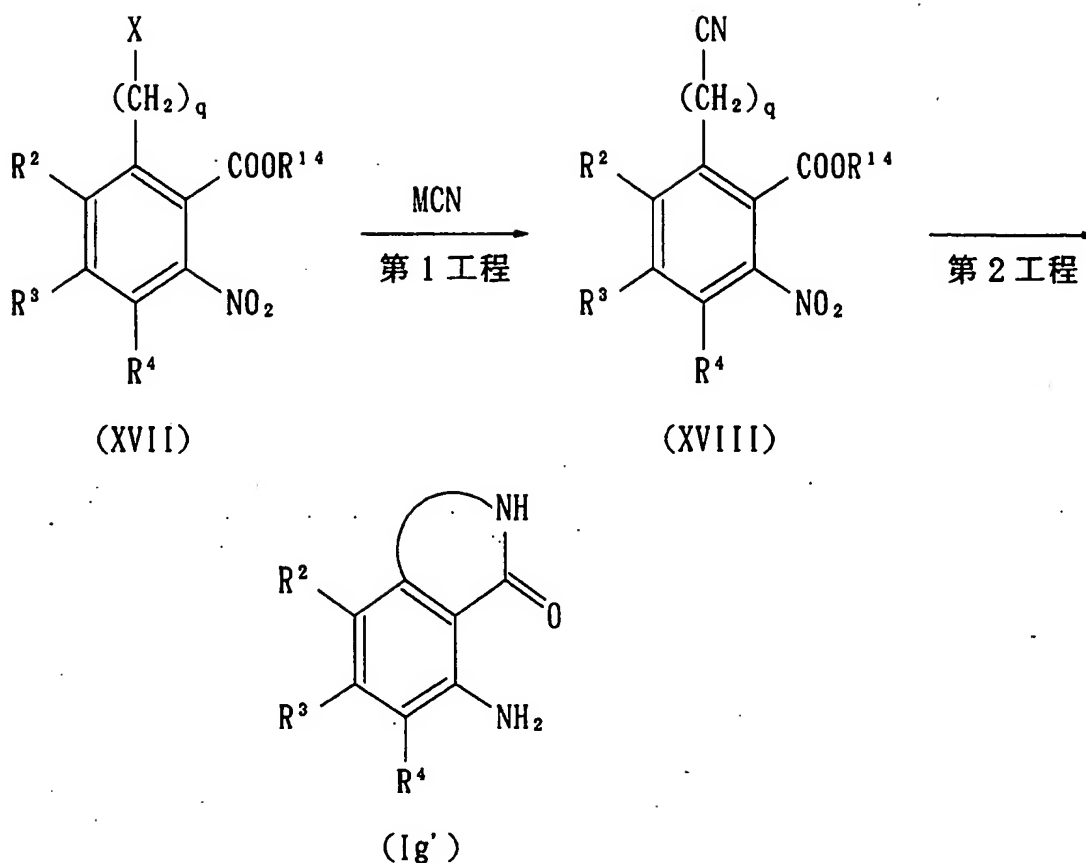
還元は、通常用いられる方法により行なうことができるが、例を挙げれば、パラジウム-炭素、酸化白金などによる接触還元、あるいは、鉄、スズ、亜鉛、等の金属と塩酸、酢酸などの酸を用いた還元法、塩化第2スズ等をもちいた還元法を挙げることができる。

反応溶媒は、メタノール、エタノール等の反応に関与しない溶媒を用いることができる。

反応温度は、約0℃～溶媒の還流温度が好ましい。

製造方法20

製造方法18における出発物質である一般式(Ig')で示される化合物は、以下の方法でも得ることができる。



(式中  $R^2 \sim R^4$ 、 $R^{14}$ 、 $L$  及び  $q$  は、前記の意味を有する。)

(第1工程)

即ち、一般式 (XVII) で示される化合物を金属シアン化合物と反応させ、一般式 (XVIII) で示される化合物を得る工程である。

反応には、水あるいはメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、1、4-ジオキサン、アセトニトリル、 $N,N$ -ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の反応に関与しない溶媒を用いることができる。

反応温度は、約  $0^\circ C$  ~ 溶媒の還流温度が好ましい。

(第2工程)

即ち、一般式 (XVIII) で示される化合物を常法により還元することにより、一般式 (Ig') で示される化合物を得る工程である。

還元は、通常用いられる方法により行なうことができるが、例を挙げれば、パラ

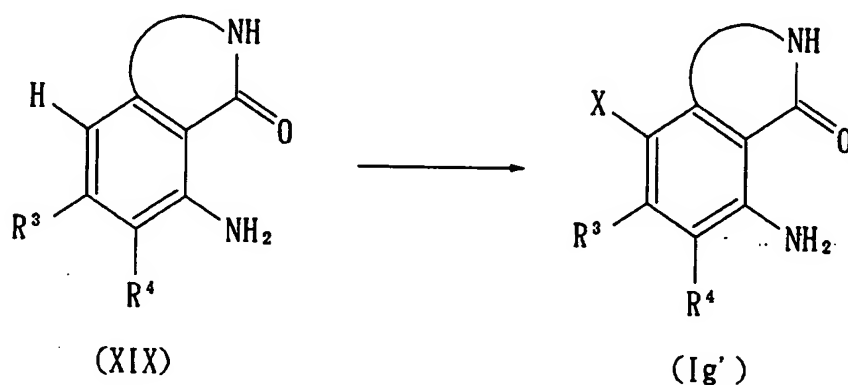
ジウム-炭素、酸化白金などによる接触還元、あるいは、鉄、スズ、亜鉛、等の金属と塩酸、酢酸などの酸を用いた還元法、塩化第2スズ等を用いた還元法を挙げることができる。

反応溶媒は、メタノール、エタノール等の反応に関与しない溶媒を用いることができる。

反応温度は、約0℃～溶媒の還流温度が好ましい。

### 製造方法21

製造方法18における出発物質である一般式(Ig')で示される化合物において、R<sup>2</sup>ハロゲン原子の場合は、以下の方法で得ることができる。



(式中R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びXは、前記の意味を有する。)

即ち、一般式(XIX)で示される化合物を常法によりハロゲン化することにより、一般式(Ig')で示される化合物を得ることができる。

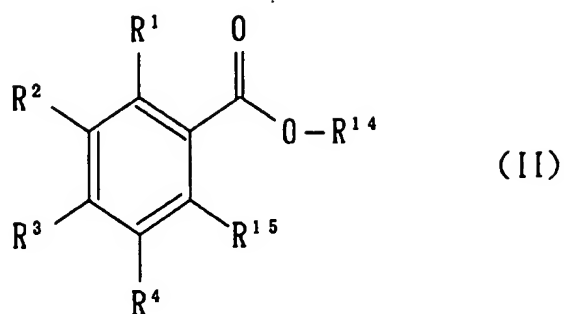
ハロゲン化は、通常用いられる方法により行なうことができるが、例を挙げれば、塩素、臭素、テトラn-ブチルアンモニウム トリプロミド、ベンジルトリメチルアンモニウム トリプロミド等を用いた方法を挙げることができる。

反応溶媒は、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸等の反応に関与しない溶媒を用いることができる。

反応温度は、約0℃～溶媒の還流温度が好ましい。

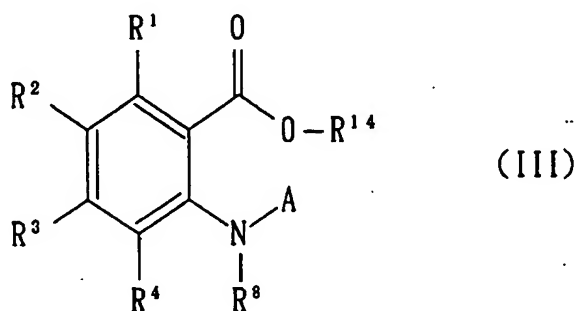
次の化合物も本発明は提供する。

一般式(II)



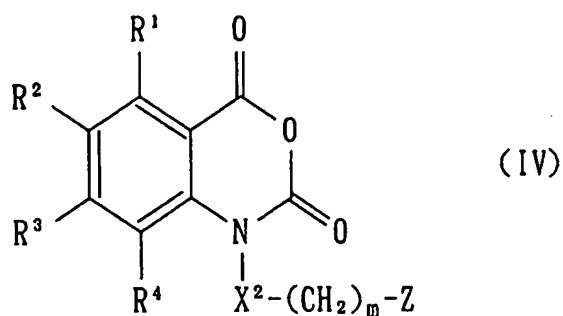
(式中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ は前記の意味を有する。 $R^{14}$ は水素原子、ハロゲン置換されていてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基を意味する。 $R^{15}$ はニトロ基またはアミノ基を意味する。)で示される化合物及びその薬理学的に許容できる塩。

一般式(III)



(式中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^8$ 、 $R^{14}$ 及びAは前記の意味を有する。)で示される化合物またはその薬理学的に許容できる塩。

一般式(IV)



(式中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $m$ 及び $Z$ は前記の意味を有する。 $X^2$ は式 $-CH_2-$ で示される基を意味する。)で示される化合物またはその薬理学的に許容できる塩。

化合物(II)、(III)、(IV)は化合物(I)を製造する中間体として有用である。

次に、本発明化合物の有用性を詳述するために薬理実験例を掲げる。

### 薬理実験例

#### ブタ大動脈より得た c GMP-PDE を用いた酵素阻害作用

##### 1. 実験方法

ブタ大動脈より調製した c GMP-PDE の酵素活性をトンプソン(Thompson)らの方法に準じて測定した。1 mM EGTA 存在下、1  $\mu$ M c GMP を基質として測定した。本発明化合物は、DMSO で溶解し反応液に加え、阻害活性をみた。なお、反応溶液中の DMSO の最終濃度は 4 % 以下とした。

c GMP-PDE の調製は、以下のように行った。

ブタ大動脈を細断し、バッファー A (20mM Tris/HCl, 2mM Mg acetate, 1mM Dithiothreitol, 5mM EDTA, 1400TIU/l aprotinin, 10mg/l leupeptin, 1mM Benzamidin, 0.2mM PMSF, pH 7.5) の 10 倍容を加え、ホモジネートした。ホモジネートを 10 万  $\times$  g、1 時間で遠心し、得られた上清を DEAE-Toyoparl 650S (Tosoh, Tokyo, Japan) カラムにかけた。バッファー B (50mM Tris/HCl, 0.1mM EGTA, 2mM Mg acetate, 1mM Dithiothreitol, 0.2mM PMSF, pH 7.5) でカラムを洗浄した後、0.05 ~ 0.4M 塩化ナトリウムのグレーションをかけて溶出し、CaM-independent c GMP-PDE 分画を得た。

##### 2. 実験結果

表 1 に、上記方法で行った、本発明化合物群の c GMP-PDE 阻害作用を示す。IC<sub>50</sub> 値の小さい方が効果がある。



表 1

実施例番号	I C <sub>50</sub> (nM)
9	28.8
1 9	16.6
3 3	20.5
3 8	6.7
3 9	3.2
4 1	1.4
4 3	0.9
4 4	79.8
4 5	0.7
4 7	5.3
7 4	2.4
8 0	11.9
8 1	14.5
8 3	12.6
8 5	21.7
1 0 9	4.4
1 1 0	0.7
1 1 1	2.0
1 1 2	5.3
1 1 3	0.4
1 1 4	1.7
1 1 5	24.8
1 1 6	2.9
1 1 7	11.5
1 2 0	21.5
1 2 1	7.7
1 2 2	5.0
1 2 3	6.1
1 2 5	19.2
1 2 6	2.9
1 2 9	36.8
1 3 6	18.1
1 4 1	7.2

上記の実験例から、本発明化合物はPDEことにcGMP-PDE阻害作用を有することが明らかとなった。すなわち、本発明化合物は、cGMP-PDE阻害作用を示すことにより、cGMPの生体内濃度を上昇させる効果を有することが明らかとなった。従って、本発明化合物であるアントラニル酸誘導体は、cGMP-PDE阻害作用が有効である疾患の予防及び治療に有効である。これらの疾患として例を挙げれば、例えば、狭心症、心筋梗塞、慢性及び急性心不全などの虚血性心疾患、肺性心を併発しているかまたはしていない肺高血圧症、その他あらゆる成因による高血圧症、末梢循環不全、脳循環不全、脳機能不全及び気管支喘息、アトピー性皮膚炎若しくはアレルギー性鼻炎などのアレルギー性疾患等を挙げることができる。

更に本発明化合物は、毒性が低く、安全性も高いので、この意味からも本発明の価値は高い。

本発明は、アントラニル酸誘導体またはその薬理学的に許容できる塩を有効成分とするホスホジエステラーゼ阻害作用が有効な疾患の予防・治療剤、アントラニル酸誘導体またはその薬理学的に許容できる塩を有効成分とするサイクリック-GMPホスホジエステラーゼ阻害作用が有効な疾患の予防・治療剤を提供する。

疾患が、虚血性心疾患、狭心症、高血圧症、肺高血圧症、心不全または喘息である場合に特に有効である。

また、薬理学的に有効な量の上記アントラニル酸誘導体またはその薬理学的に許容できる塩と薬理学的に許容できる担体を含む医薬組成物や、薬理学的に有効な量の上記アントラニル酸誘導体またはその薬理学的に許容できる塩を投与して、そのホスホジエステラーゼ阻害作用を行うことによって疾患を予防、治療する方法を本発明は提供する。

本発明をこれらの医薬として使用する場合は、経口投与若しくは非経口投与により投与される。投与量は、症状の程度、患者の年齢、性別、体重、薬物に対す

る感受性、投与方法、投与の時期、投与の間隔、医薬製剤の種類、一緒に投与する薬剤の種類、有効成分の種類などによって異なり、特に限定されない。

経口投与の場合は、通常成人1日当たり約0.1～1000mg、好ましくは約5～500mg、1日1～3回にわけて投与する。

注射の場合は、通常1日当たり、約1 $\mu$ g/kg～3000 $\mu$ g/kgであり、好ましくは約3 $\mu$ g/kg～1000 $\mu$ g/kgである。

経口用固形製剤を調製する場合は、主薬に賦形剤、更に必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤などを挙げることができる。

賦形剤としては、例えば、乳糖、コーンスターチ、白糖、ぶどう糖、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチンなどが、滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレンなどが、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油などが、着色剤としては、医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香酸、ハッカ油、龍脳、桂皮末などが用いられる。これらの錠剤、顆粒剤には糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろんさしつかえない。

注射剤を調製する場合には、必要により主薬に、pH調製剤、緩衝剤、懸濁化剤、溶解補助剤、安定化剤、等張化剤、保存剤などを添加し、常法により静脈、皮下、筋肉内注射とする。その際必要により、常法により凍結乾燥物とすることもできる。

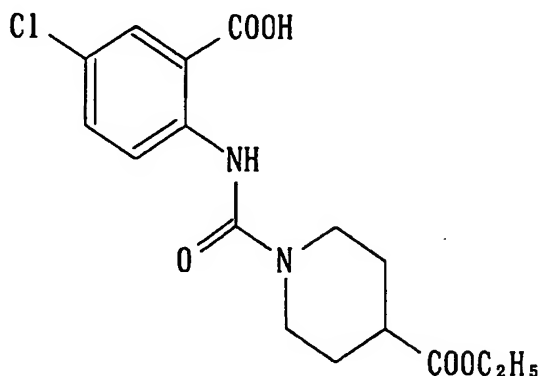
懸濁剤としての例を挙げれば、例えばメチルセルロース、ポリソルベート 80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートなどを挙げることができる。

溶解補助剤としては、例えばポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート 80、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、マクロゴール、ヒマシ油脂肪酸エチルエステルなどを挙げることができる。

次に、本発明の理解をより容易にするために実施例を掲げるが、これに先立って、本発明化合物を製造するための原料化合物の合成例を製造例として掲げる。

#### 製造例 1

#### 1 - [ ( 2 - カルボキシ - 4 - クロロフェニル ) カルバモイル ] ピペリジン - 4 - カルボン酸



1 - [ [ 4 - クロロ - 2 - [ ( 4 - メトキシベンジルオキシ ) カルボニル ] フェニル ] カルバモイル ] ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル 4.09g にアニソール 4.7ml を加え、トリフルオロ酢酸 6.6ml を滴下し室温で 1 時間攪拌した。反応液を濃縮しエーテルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で抽出した。水層を濃塩酸で約 pH 2 とし析出する結晶を濾取し水洗した。標記化合物 2.09g を白色粉末として得た。(収率 69%)

・融点 159～160 (分解) °C (白色針状 aq EtOH)

・NMR (400MHz,  $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>)

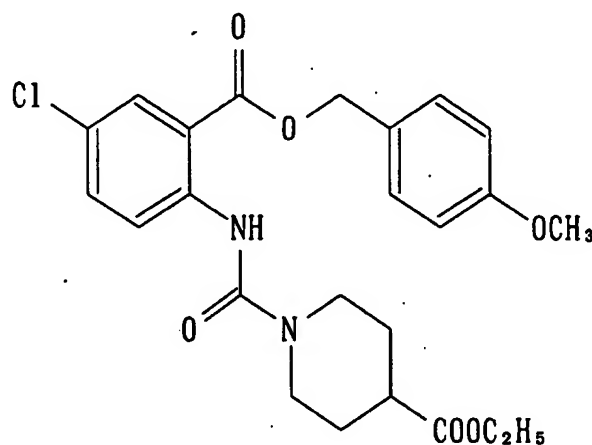
1.27(t, J=7.1Hz, 3H) 1.78(m, 2H) 2.02(m, 2H) 2.58(m, 1H) 3.10(m, 2H)

4.11(m, 2H) 4.18(q, J=7.1Hz, 2H) 7.47(dd, J=2.7, 9.2Hz, 1H)

8.01(d, J=2.7Hz, 1H) 8.47(d, J=9.2Hz, 1H) 10.70(s, 1H)

## 製造例 2

1 - [ [ 4 - クロロ - 2 - ( 4 - メトキシベンジルオキシ ) カルボニル フェニル ] カルバモイル ] ピペリジン - 4 - カルボン酸 エチルエステル



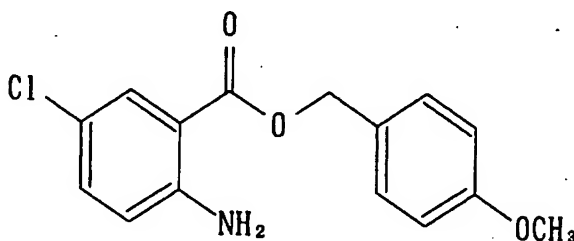
2-アミノ-5-クロロ安息香酸 4-メトキシベンジルエステル20.74gをテトラヒドロフラン 180mlに溶解し、1, 1'-カルボニルジイミダゾール12.69gを加え43時間加熱還流した。放冷しイソニペコチン酸エチルエステル 12.06mlを加え、室温で1時間放置した。反応液を濃縮し、水を加え酢酸エチルで抽出した。1N-塩酸飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、ベンゼン不溶物を濾別しシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル= 3 : 1) で精製した。標記化合物11.07gを黄色油状物として得た。(収率33%)

・ NMR (400 MHz,  $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>)

1.27(t, J=7.1Hz, 3H) 1.76(m, 2H) 2.01(m, 2H) 2.54(m, 1H) 3.07(m, 2H)  
 3.83(s, 3H) 4.12(m, 2H) 4.32(q, J=7.1Hz, 2H) 5.28(s, 2H)  
 6.91~6.96(m, 2H) 7.36~7.40(m, 2H) 7.43(dd, J=2.6, 9.2Hz, 1H)  
 7.95(d, J=2.6Hz) 8.66(d, J=9.2Hz) 10.68(s, 1H)

### 製造例 3

#### 2-アミノ-5-クロロ安息香酸 4-メトキシベンジルエステル



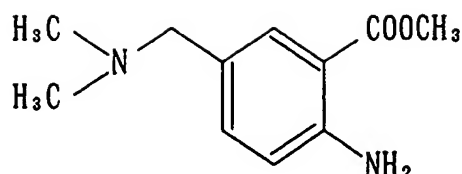
2-アミノ-5-クロロ安息香酸15.00g、メトキシベンジルクロリド13.1ml、炭酸カリウム13.3g をN, N-ジメチルホルムアミド175ml に加え室温で43時間攪拌した。氷水を加え酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；n-ヘキサン：酢酸エチル=5：1）で精製し、標記化合物20.97gを淡黄色油状物として得た。（収率82%）

・ NMR (400 MHz,  $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>)

3.82(s, 3H) 5.24(s, 2H) 5.74(br, 2H) 6.59(d, J=8.8Hz, 1H)  
 6.89~6.94(m, 2H) 7.18(dd, J=2.6, 8.8Hz, 1H) 7.34 ~7.39(m, 2H)  
 7.82(d, J=2.6Hz, 1H)

### 製造例 4

#### 2-アミノ-5-ジメチルアミノメチル安息香酸メチル



5-ジメチルアミノメチル-2-ニトロ安息香酸メチル12.92g、塩化第1スズ・2水和物60.39gをエタノール110mlに加え、70℃で1時間攪拌した。氷水を加え炭酸ナトリウムでアルカリ性とした後酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー（溶媒：ジクロロメタン：メタノール=30：1→10：1）で精製した。標記化合物10.93gを淡黄色油状物として得た。（収率97%）

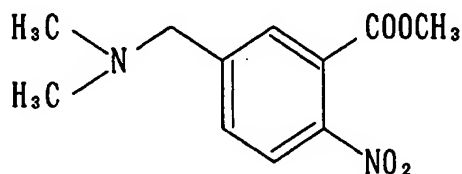
・NMR（400MHz， $\delta$ ，CDCl<sub>3</sub>）

2.20(s, 6H) 3.29(s, 2H) 3.85(s, 3H) 5.68(br, 2H) 6.63(d, J=8.4Hz, 1H)

7.22(dd, J=2.2, 8.4Hz, 1H) 7.74(d, J=2.2Hz, 1H)

#### 製造例 5

##### 5-ジメチルアミノメチル-2-ニトロ安息香酸メチル



5-メチル-2-ニトロ安息香酸メチル8.06gを四塩化炭素140mlに溶解し、N-ブロモコハク酸イミド7.72g、過酸化ベンゾイル0.50gを加え、5時間加熱還流した。不溶物を濾別後、濾液を濃縮し、黄色油状物を得た。これをアセトニトリル80mlに溶解しジメチルアミン塩酸塩4.04g、炭酸カリウム6.86gを加え、室温で5時間攪拌した。反応液を濃縮し、水を加え酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー

ー（溶媒；ジクロロメタン：メタノール＝30：1）で精製した。標記化合物3.17gを黄色油状物として得た。（収率32%）

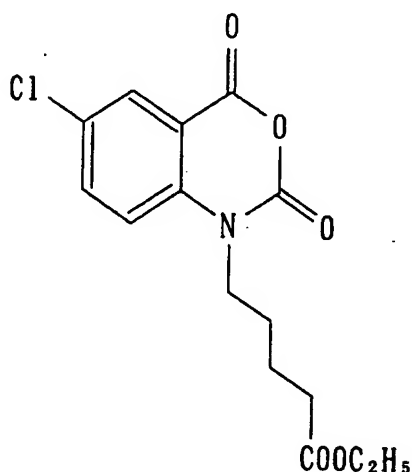
・NMR（400MHz， $\delta$ ，CDCl<sub>3</sub>）

2.26(s, 6H) 3.51(s, 2H) 3.93(s, 3H) 7.59(dd, J=1.8, 8.4Hz, 1H)

7.68(d, J=1.8Hz, 1H) 7.91(d, J=8.4Hz, 1H)

#### 製造例 6

6-クロロ-1-[4-(エトキシカルボニル)ブチル]-1,2-ジヒドロ-4H-1,3-ベンツオキサジン-2,4-ジオン



60%水素化ナトリウム（鉍物油懸濁）1.11gをN,N-ジメチルアセトアミド80mlに懸濁させ、6-クロロ-1,2-ジヒドロ-4H-3,1-ベンツオキサジン-2,4-ジオン5.00gを少量ずつ加えた。室温で1時間攪拌した後、5-ブロモ吉草酸エチル4.81mlを加え50℃で24時間攪拌した。反応液を1N-塩酸-氷200mlへ注ぎ、酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られる固体にエーテルを加え濾取し、標記化合物4.89gを淡黄色粉末として得た。（収率60%）

・融点 97～99℃（微黄色針状、from n-Hex-EtOAc）



・ NMR (400 MHz,  $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>)

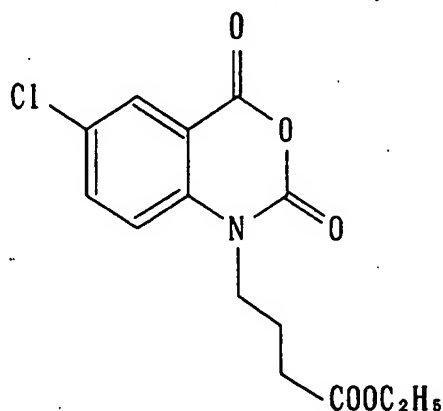
1.25(t, J=7.1Hz, 3H) 1.72~1.86(m, 4H) 2.40(t, J=7.0Hz, 2H)

4.07(t, J=7.3Hz, 2H) 4.13(q, J=7.1Hz, 2H) 7.17(d, J=9.0Hz, 1H)

7.71(dd, J=2.6, 9.0Hz, 1H) 8.12(d, J=2.6Hz, 1H)

#### 製造例 7

6-クロロ-1-[3-(エトキシカルボニル)プロピル]-1,2-ジヒドロ-4H-1,3-ベンツオキサジン-2,4-ジオン



淡黄色粉末として得た。(収率60%)

・融点 78~80℃ (淡黄色プリズム、from n-Hex-EtOAc)

・ NMR (400 MHz,  $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>)

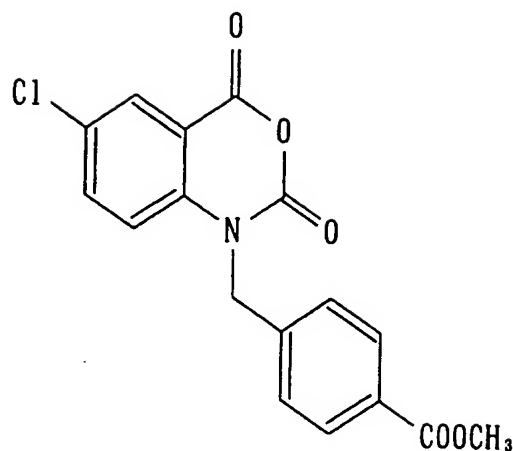
1.30(t, J=7.1Hz, 3H) 1.99~2.09(m, 2H) 2.51(t, J=6.2Hz, 2H)

4.12(t, J=8.1Hz, 2H) 4.19(q, J=7.1Hz, 2H) 7.52(d, J=9.0Hz, 1H)

7.75(dd, J=2.4, 9.0Hz, 1H) 8.12(d, J=2.4Hz, 1H)

#### 製造例 8

6-クロロ-1-[4-(メトキシカルボニル)ベンジル]-1,2-ジヒドロ-4H-1,3-ベンツオキサジン-2,4-ジオン



微黄色粉末として得た。(収率89%)

・融点 214～217℃ (白色針状、from EtOAc)

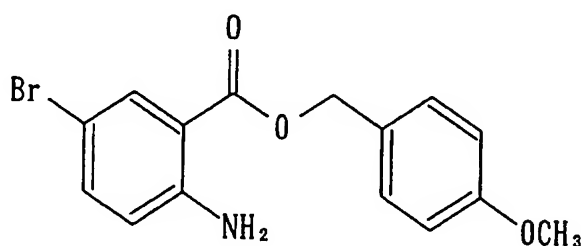
・NMR (400MHz,  $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>)

3.91(s, 3H) 6.97(d, J=9.0Hz, 1H) 7.33～7.38(m, 2H)

7.57(dd, J=2.6, 9.0Hz, 1H) 8.02～8.06(m, 2H) 8.14(d, J=2.6Hz)

#### 製造例 9

##### 2-アミノ-5-ブロモ安息香酸 4-メトキシベンジルエステル



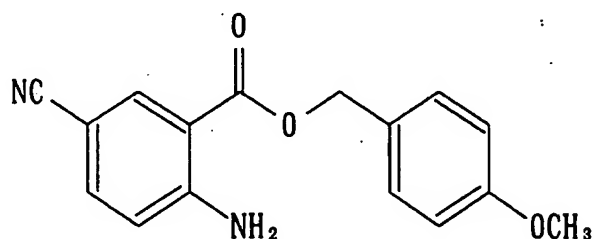
2-アミノ-5-ブロモ安息香酸15.59g、4-メトキシベンジルアルコール7.5ml、  
1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド14.89g、4-ジメチルアミノピリジン8.07g  
をアセトニトリル200mlに加え室温で18時間攪拌した。不溶物を濾別した後、濾  
液を減圧下濃縮した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、1N  
塩酸、水、1N水酸化ナトリウム、水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネ

シウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；n-ヘキサン- 酢酸エチル=8 : 1 ~5 : 1）で精製した。表記化合物13.13gを淡黄色油状物として得た。（収率65%）

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ; 3.82 (3H, s), 5.24 (2H, s), 5.76 (2H, br s), 6.54 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.92 (2H, m), 7.30 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.6$  Hz), 7.37 (2H, m), 7.96 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz)

#### 製造例 10

##### 2-アミノ-5-シアノ安息香酸 4-メトキシベンジルエステル



2-アミノ-5-シアノ安息香酸32.18g、4-メトキシベンジルクロリド28.34ml、無水炭酸カリウム28.89gを、N,N-ジメチルホルムアミド400mlに加え室温で15時間攪拌した。氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、1N塩酸、水、飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；n-ヘキサン- 酢酸エチル=4 : 1 ~3 : 1）で精製した。得られる固体をn-ヘキサン- 酢酸エチルの混合液で洗浄し表記化合物28.92gを淡黄色粉末として得た。（収率52%）

融点 120-122 °C

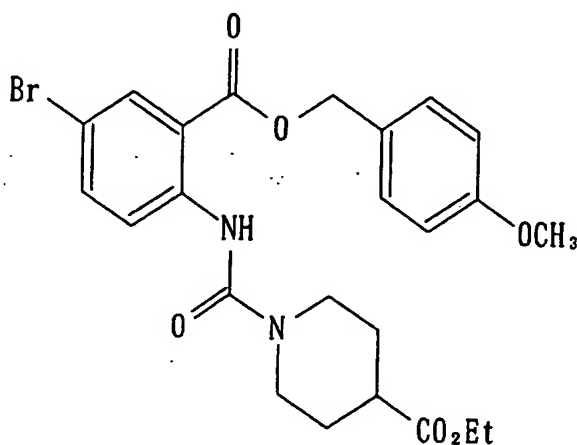
MASS. 283(MH<sup>+</sup>)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ; 3.83 (3H, s), 5.26 (2H, s), 6.30 (2H, br s),

6.65 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 6.91 - 6.98 (2H, m), 7.35 - 7.40 (2H, m),  
7.43 (1H, dd,  $J = 8.6, 2.0$  Hz), 8.19 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz)

# 製造例 11

1-[[4-ブromo-2-[(4-メトキシベンジルオキシ)カルボニル]フェニル]カル  
バモイル]ピペリジン-4-カルボン酸 エチルエステル



2-アミノ-5-ブromo安息香酸 4-メトキシベンジルエステル13.13g、1,1'-カルボニルジイミダゾール6.97g をテトラヒドロフラン100ml に加え41時間加熱還流した。放冷後、イソニペコチン酸 エチルエステル6.63mlを加え室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；n-ヘキサン-酢酸エチル=3:1）で精製した。表記化合物4.40g を淡黄色固体として得た。（収率20%）

融点 98-100°C

MASS 520(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.27 (3H, t,  $J = 7.1$ Hz), 1.76 (2H, m),

2.01 (2H, m), 2.55 (1H, m), 3.07 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.12 (2H, m),

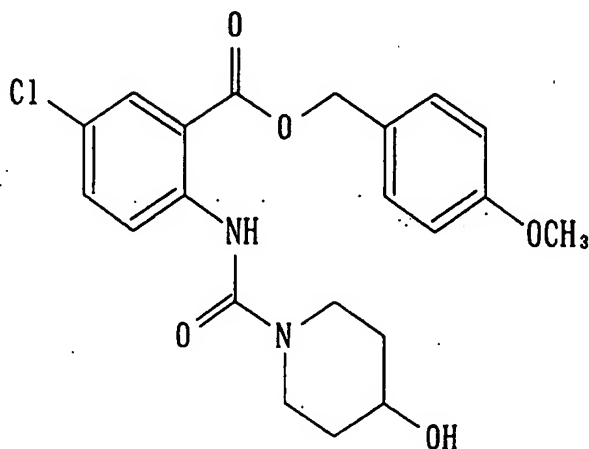
4.17 (2H, q,  $J = 7.1$ Hz), 5.28 (2H, s), 6.94 (2H, m), 7.38 (2H, m),

7.56 (1H, dd,  $J = 9.2, 2.6$  Hz), 8.09 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz),

8.46 (1H, d, J = 9.2 Hz), 10.69 (1H, s)

製造例 12

1-[[4-クロロ-2-[(4-メトキシベンジルオキシ)カルボニル]フェニル]カルバモイル]-4-ヒドロキシピペリジン



製造例 3 と同様の方法で表記化合物を白色固体として得た。(収率4 %)

融点 112-114 °C

MASS 419(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ; 1.55 - 1.65 (3H, m), 1.98 (2H, m),

3.27 (2H, ddd, J = 13.7, 9.2, 3.3 Hz), 3.83 (3H, s),

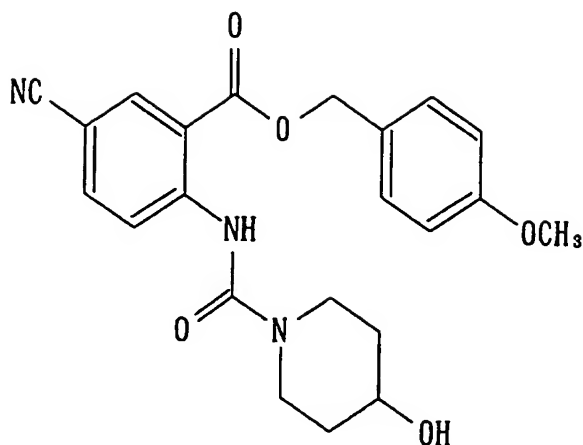
3.91 - 4.00 (3H, m), 5.28 (2H, s), 6.91 - 6.96 (2H, m),

7.35 - 7.40 (2H, m), 7.43 (1H, dd, J = 9.2, 2.6 Hz),

7.95 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.52 (1H, d, J = 9.2 Hz), 10.69 (1H, s)

製造例 13

1-[[4-シアノ-2-[(4-メトキシベンジルオキシ)カルボニル]フェニル]カルバモイル]-4-ヒドロキシピペリジン



製造例 3 と同様の方法で表記化合物を白色固体として得た。(収率 4 %)

融点 167-169 °C

MASS 410 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.56 - 1.67 (3H, m), 1.99 (2H, m),

3.33 (2H, ddd, J = 13.7, 9.0, 3.5 Hz), 3.84 (3H, s),

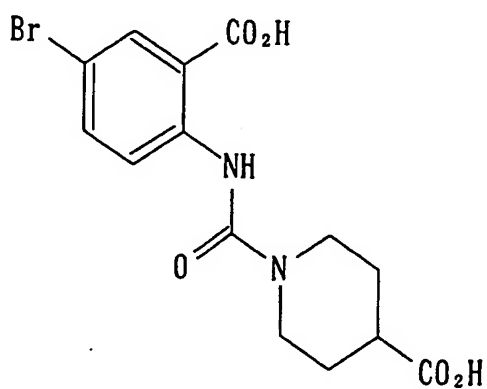
3.91 - 4.03 (3H, m), 5.31 (2H, s), 6.92 - 6.97 (2H, m),

7.35 - 7.40 (2H, m), 7.69 (1H, dd, J = 9.0, 2.2 Hz),

8.30 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.69 (1H, d, J = 9.0 Hz), 11.04 (1H, s)

#### 製造例 14

1-[(4-ブromo-2-カルボキシフェニル)カルバモイル]ピペリジン-4-カルボン酸 エチルエステル



1-[[4-ブromo-2-[(4-メトキシベンジルオキシ)カルボニル]フェニル]カルバモイル]ピペリジン-4-カルボン酸 エチルエステル3.82g、アニソール4.02 ml、トリフルオロ酢酸5.7mlの混合物を室温で2.5時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に炭酸ナトリウム水溶液、エーテルを加え水層を分離した。エーテル層を炭酸ナトリウム水溶液で抽出した。水層を合しエーテルで洗浄した後、水層を濃塩酸で酸性とし析出物を濾取した。表記化合物2.50gを白色粉末として得た。(収率85%)

融点 153-155 (分解) °C

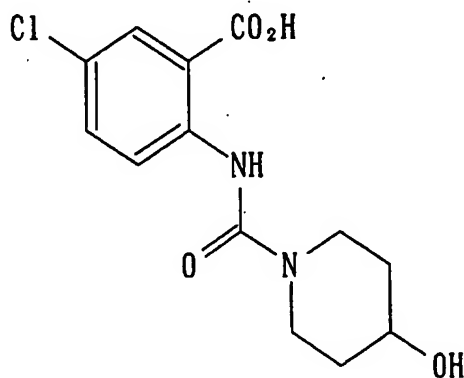
MASS 399(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.28 (3H, t, J = 7.1Hz), 1.77 (2H, m),  
2.02 (2H, m), 2.58 (1H, m), 3.09 (2H, m), 4.11 (2H, m),  
4.18 (2H, q, J = 7.1Hz), 7.61 (1H, dd, J = 9.2, 2.6 Hz),  
8.16 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.42 (1H, d, J = 9.2 Hz), 10.67 (1H, s)

#### 製造例 15

1-[(2-カルボキシ-4-クロロフェニル)カルバモイル]-4-ヒドロキシピペリジン

ン



製造例 6 と同様の方法で表記化合物を白色固体として得た。(収率77%)

融点 168-170 (分解) °C

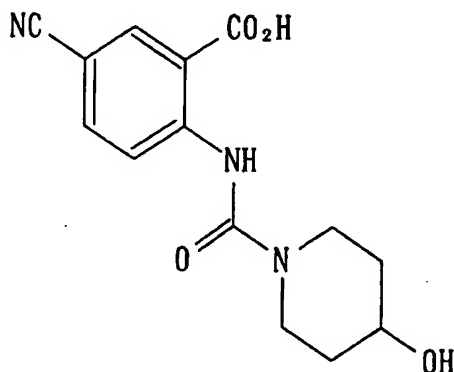
MASS 299(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ; 1.36 (2H, m), 1.78 (2H, m),  
3.16 (2H, ddd, J = 13.5, 9.5, 3.1 Hz), 3.67 - 3.83 (3H, m),  
7.57 (1H, dd, J = 9.2, 2.7 Hz), 7.89 (1H, d, J = 2.7 Hz),  
8.43 (1H, d, J = 9.2 Hz), 10.85 (1H, s)

製造例 16

1-[(2-カルボキシ-4-シアノフェニル)カルバモイル]-4-ヒドロキシピペリジン

ン



製造例 6 と同様の方法で表記化合物を白色固体として得た。(収率77%)

融点 175-179 (分解) °C

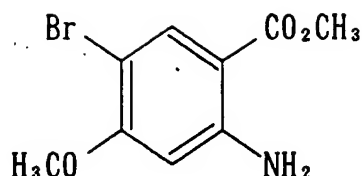
MASS 290 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ; 1.37 (2H, m), 1.78 (2H, m),  
3.19 (2H, ddd, J = 13.2, 9.3, 3.5 Hz), 3.68 - 3.82 (3H, m),  
7.93 (1H, dd, J = 9.0, 2.2 Hz), 8.30 (1H, d, J = 2.2 Hz),  
8.55 (1H, d, J = 9.0 Hz), 11.23 (1H, s)

製造例 17

2-アミノ-5-ブロモ-4-メトキシ安息香酸 メチルエステル





2-アミノ-4-メトキシ安息香酸 メチルエステル8.44g、炭酸カルシウム5.13gをジクロロメタン250ml及びメタノール100mlの混合溶液に溶解し、ベンジルトリメチルアンモニウム トリブロミド19.09gを少量ずつ加え室温で1時間攪拌した。不溶物を濾別した後、濾液を減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチルを加えシリカゲルで濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；n-ヘキサン-酢酸エチル=4：1）で精製した。得られる固体をn-ヘキサンで洗浄し表記化合物10.37gを淡黄色固体として得た。（収率86%）

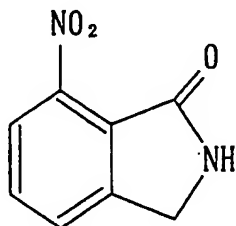
融点 104-105 °C

MASS 260(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.84 (3H, s), 3.87 (3H, s), 5.85 (2H, br s), 6.12 (1H, s), 8.01 (1H, s)

#### 製造例 18

##### 7-ニトロインドリン



2-ブロモメチル-5-ニトロ安息香酸 メチルエステル6.59gをメタノール130mlに懸濁し室温でアンモニア（大過剰）を通じ室温で20時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮した。残渣に水を加え不溶物を濾取し、エーテルで洗浄した。表記化

合物3.88g を微黄色粉末として得た。(収率90%)

融点 218-221 °C

MASS 179(MH<sup>+</sup>)

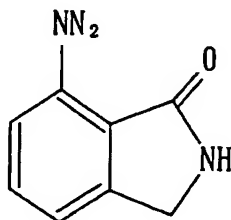
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4.48 (2H, s),

7.80 (1H, dd, J = 7.7, 7.3 Hz), 7.87 (1H, d, J = 7.3 Hz),

7.88 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.98 (1H, br s)

#### 製造例 19

##### 7-アミノイソインドリン



7-ニトロイソインドリン6.52g をテトラヒドロフラン1000mlに懸濁し10%パラジウムカーボン(含水晶)1gを加え室温、1気圧で接触還元を行なった。18時間後、触媒を濾別し、濾液を減圧下で濃縮した。得られる固体をエーテルで洗浄した。表記化合物5.13g を微黄色粉末として得た。(収率95%)

融点 153-155 °C

MASS 149(MH<sup>+</sup>)

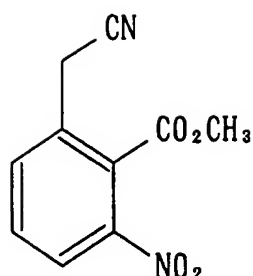
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.36 (2H, s), 5.21 (2H, br s),

6.57 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.70 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.72 (1H, br s),

7.27 (1H, dd, J = 8.1, 7.3 Hz)

#### 製造例 20

##### 2-シアノメチル-6-ニトロ安息香酸 メチルエステル



2-ブロモメチル-5- ニトロ安息香酸 メチルエステル11.64gをメタノール200ml に懸濁しシアン化ナトリウム2.19g を20mlの水に溶解したものを加え、50℃で3 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮した。残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；n-ヘキサン- 酢酸エチル=3：1 ～2：1）で精製した。得られる固体をn-ヘキサンで洗浄し表記化合物5.43g を白色固体として得た。（収率58%）

融点 103-105 °C

MASS 221(MH<sup>+</sup>)

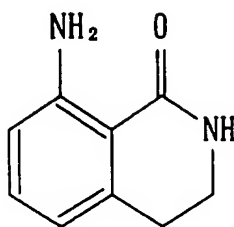
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 3.91 (2H, s), 3.98 (3H, s),

7.68 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 8.1, 1.1 Hz),

8.11 (1H, dd, J = 8.1, 1.1 Hz)

#### 製造例 21

##### 8-アミノ-1,2,3,4- テトラヒドロ-1- イソキノリノン



2-シアノメチル-5-ニトロ安息香酸 メチルエステル54.43gをメタノール200ml

に懸濁し濃塩酸4.5ml、酸化白金0.18gを加え、室温、3 kg/cm<sup>2</sup>で接触還元を行った。7 時間後、触媒を濾別し、濾液を減圧下で濃縮した。

残渣をメタノール50mlに溶解し、無水炭酸カリウム7.50gを加え9.5 時間加熱還流した。不溶物を濾別し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；ジクロロメタン-メタノール=30：1）で精製した。表記化合物0.75gを白色固体として得た。（収率19%）

融点 128-130 °C

MASS 163(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 2.90 (2H, t, J = 6.6 Hz),

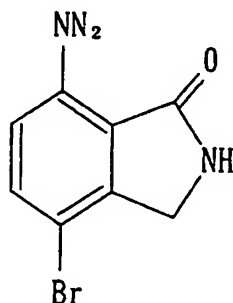
3.47 (1H, dt, J = 6.6, 2.9 Hz), 5.98 (1H, br s), 6.05 (2H, br s),

6.43 (1H, dd, J = 7.3, 1.1 Hz), 6.52 (1H, dd, J = 8.3, 1.1 Hz),

7.12 (1H, dd, J = 8.1, 7.3 Hz)

#### 製造例 22

##### 7-アミノ-4-ブロモイソインドリン



製造例 9 と同様の方法で表記化合物を白色粉末として得た。（収率62%）

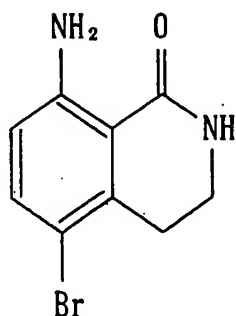
融点 253-258（分解）°C

MASS 227(MH<sup>+</sup>)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 4.12 (2H, s), 6.20 (2H, br s),  
6.56 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.32 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 8.38 (1H, br s)

### 製造例 23

#### 7-アミノ-4-ブロモイソインドリン



製造例 9 と同様の方法で表記化合物を白色粉末として得た。(収率66%)

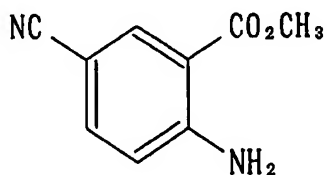
融点 158-160 (分解) °C

MASS 241( $\text{MH}^+$ )

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.01 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz),  
3.48 (2H, dt,  $J = 6.6, 2.9$  Hz), 6.13 (2H, br s), 6.19 (1H, br s),  
6.45 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.32 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz)

### 製造例 24

#### 2-アミノ-5-シアノ安息香酸 メチルエステル



2-アミノ-5-ブロモ安息香酸 メチルエステル5.00g をN-メチル-2-ピロリドン10mlに溶解し、シアン化第一銅2.14g 加え、180 °Cで4 時間攪拌した。エチレンジアミン水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗

浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；n-ヘキサン-酢酸エチル=3：1～2：1）で精製した。得られる固体をn-ヘキサンで洗浄し表記化合物2.84gを微黄色粉末として得た。（収率74%）

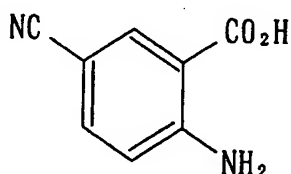
融点 127-130 °C

MASS 177(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 3.90 (3H, s), 6.30 (2H, br s),  
6.67 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz),  
8.20 (1H, d, J = 2.0 Hz)

#### 製造例 25

##### 2-アミノ-5-シアノ安息香酸

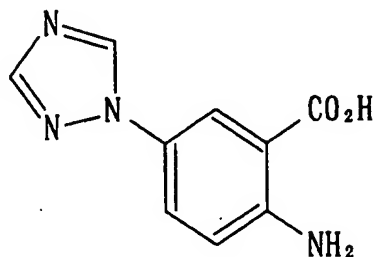


2-アミノ-5-シアノ安息香酸 メチルエステル2.84gをエタノール60mlに溶解し、1N-水酸化ナトリウム24mlを加え、室温で6時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水、エーテルを加え水層を分離した。エーテル層を水で抽出した。水層を合し濃塩酸で酸性とし析出物を濾取した。表記化合物2.55gを白色粉末として得た。（収率98%）

融点 268-272 °C

MASS 163(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ; 6.85 (1H, d, J = 8.8 Hz),  
7.49 (2H, br s), 7.55 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz),  
8.03 (1H, d, J = 2.2 Hz)

製造例 262-アミノ-5-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)安息香酸

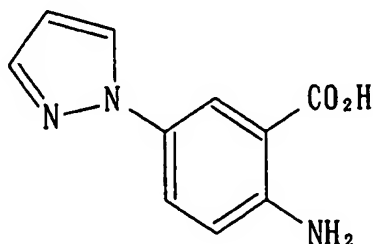
2-アミノ-5-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)安息香酸 エチルエステル2.00g  
をエタノール15mlに懸濁し、1N-水酸化ナトリウム9.2mlを加え、65℃で1時間  
攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え濃塩酸で酸性とし析出物を  
濾取した。表記化合物2.55gを微黄色粉末として得た。(収率100%)

融点 229-231 °C

MASS 235(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ; 8.24 - 8.27 (2H, m), 8.34 (1H, m),

8.36 (1H, s), 9.57 (1H, s)

製造例 272-アミノ-5-(1-ピラゾリル)安息香酸

製造例18と同様の方法で表記化合物を微黄色粉末として得た。(収率100%)

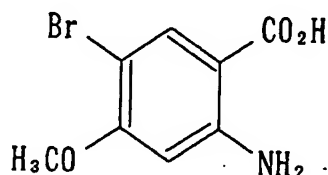
融点 246-248 °C

MASS 234(MH<sup>+</sup>)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 6.67 (1H, dd,  $J = 2.6, 1.8$  Hz),  
 7.90 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 8.18 - 8.24 (2H, m), 8.27 (1H, m),  
 8.79 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz)

### 製造例 28

#### 2-アミノ-5-ブロモ-4-メトキシ安息香酸



製造例 17 と同様の方法で表記化合物を微黄色粉末として得た。(収率97%)

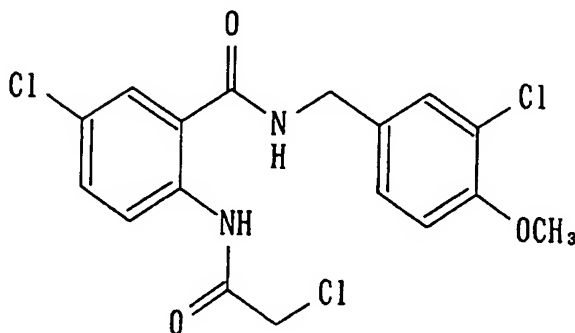
融点 198 (分解) °C

MASS 245(MH<sup>+</sup>)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 3.80 (3H, s), 6.42 (1H, s),  
 7.71 (1H, s)

### 製造例 29

#### 5-クロロ-2-クロロアセタミド-N-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)ベンツアミド



2-アミノ-5-クロロ-N-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)ベンツアミド1.74g  
 をテトラヒドロフラン18mlに溶解し、トリエチルアミン0.82mlを加え、氷冷下ク



クロアセチルクロリド0.47mlを滴下した。室温で2時間攪拌後、反応液に水を加え析出物を濾取した。水、エーテルで洗浄し表記化合物1.77gを微クリーム色粉末として得た。(収率82%)

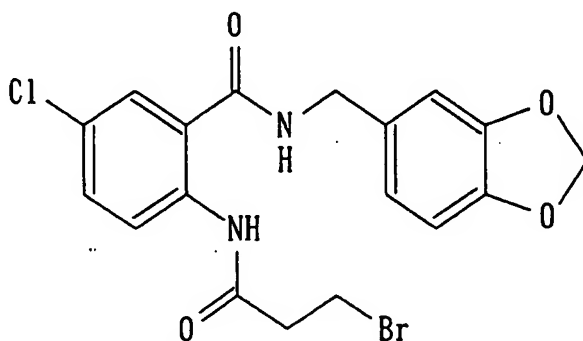
融点 174-176 °C

MASS 401(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ; 3.91 (3H, s), 4.18 (2H, s),  
4.54 (2H, d, J = 5.9 Hz), 6.55 (1H, m), 6.92 (1H, d, J = 8.4 Hz),  
7.22 (1H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz), 7.38 (1H, d, J = 2.2 Hz),  
7.41 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.44 (1H, d, J = 2.4 Hz),  
8.53 (1H, d, J = 8.8 Hz), 11.71 (1H, br s)

#### 製造例 30

2-(4-ブロモプロピオニルアミノ)-5-クロロ-N-(3,4-メチレンジオキシベンジ  
ル)ベンツアミド



製造例 21 と同様の方法で表記化合物を微橙色粉末として得た。(収率95%)

融点 170-171 °C

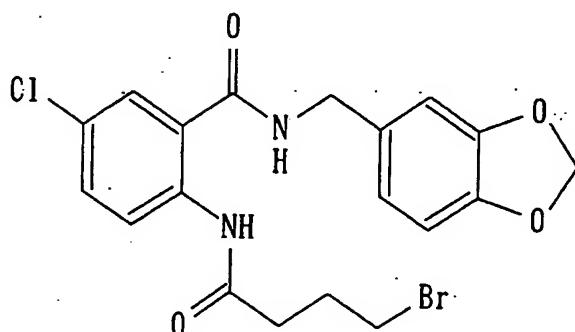
MASS 439(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ; 2.88, 3.00 (計2H, t, J = 6.8 Hz),  
3.69, 3.87 (計2H, t, J = 6.8 Hz), 4.50 (2H, d, J = 5.5 Hz),  
5.97 (2H, s), 6.49 (1H, br m), 6.79 (1H, d, J = 7.9 Hz),

6.81 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 6.83 (1H, s), 7.41 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz),  
 7.41 (1H, dd,  $J = 9.5, 2.4$  Hz), 8.57 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz),  
 11.12 (1H, br s)

### 製造例 3 1

2-(4-プロモブチリルアミノ)-5-クロロ-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)  
ベンツアミド



製造例 2 1 と同様の方法で表記化合物を微黄土色粉末として得た。(収率90%)

融点 158-159 °C

MASS 455(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ; 2.28 (2H, tt,  $J = 7.1, 6.4$  Hz),

2.61 (2H, t,  $J = 7.1$  Hz), 3.52 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz),

4.51 (2H, d,  $J = 5.5$  Hz), 5.98 (2H, s), 6.46 (1H, m),

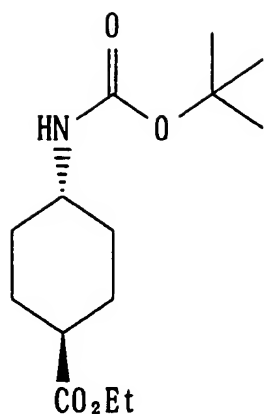
6.78 - 6.86 (3H, m), 7.40 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz),

7.40 (1H, dd,  $J = 9.5, 2.4$  Hz), 8.56 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz),

11.02 (1H, br s)

### 製造例 3 2

トランス-4-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキサンカルボン酸  
エチルエステル



トランス-1,4-シクロヘキサジカルボン酸 モノエチルエステル10.00gを  
tert.-ブタノール200ml に溶解し、トリエチルアミン7.67ml、ジフェニルホスホ  
リル アジド11.85ml を加え、7 時間 加熱還流した。反応液を濃縮し水を加え、  
酢酸エチルで抽出した。有機層を1N- 塩酸、水、1N- 水酸化ナトリウム、飽和食  
塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で濃縮し、残渣  
をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；n-ヘキサン- 酢酸エチル=8：1  
～4：1）で精製した。表記化合物5.36g を白色固体として得た。（収率40%）

融点 89-91 °C

MASS 270((M-H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ; 1.11 (2H, m), 1.25 (3H, t, J = 7.1 Hz),

1.44 (9H, s), 1.52 (2H, m), 1.96 - 2.15 (4H, m),

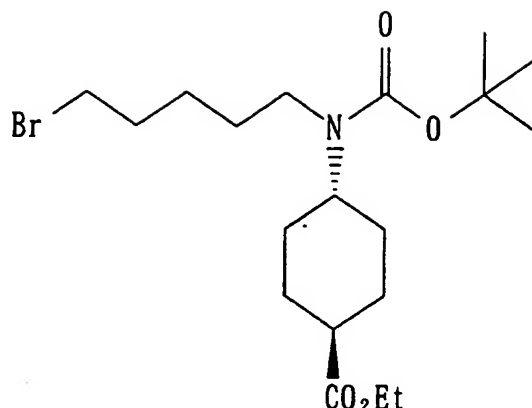
2.20 (1H, dt, J = 12.3, 3.5 Hz), 3.41 (1H, br s),

4.11 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.39 (1H, br s)

### 製造例 33

トランス-4-[N-(5-プロモブチル)-N-(tert.-ブトキシカルボニル) アミノ]

シクロヘキサジカルボン酸 エチルエステル



トランス-4-[(tert.-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸 エチルエステル5.36g、1,5-ジブロモブタン13.5mlをN,N-ジメチルホルムアミド50mlに溶解し、60%水素化ナトリウム0.87gを加え、50℃で5時間攪拌した。反応液を氷水へ注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N-塩酸、水、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；n-ヘキサン-酢酸エチル=10 : 1 ~ 5 : 1）で精製した。表記化合物4.32gを無色油状物として得た。（収率52%）

MASS 420(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ; 1.25 (3H, t, J = 7.1 Hz),

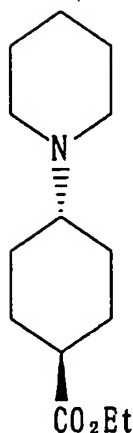
1.35 - 1.60 (17H, m), 1.99 - 2.12 (2H, m), 2.19 (1H, m),

3.05 (2H, br s), 3.41 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.86 (1H, br s),

4.12 (2H, q, J = 7.1 Hz)

#### 製造例 34

トランス-4-ピペリジノシクロヘキサンカルボン酸 エチルエステル



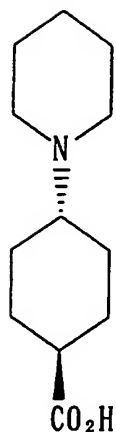
トランス-4-[N-(5- ブロモブチル)-N-(tert.- ブトキシカルボニル) アミノ]  
シクロヘキサンカルボン酸 エチルエステル5.92g をクロロホルム20mlに溶解し、  
4N- 塩化水素-酢酸エチル18mlを加え、室温で14時間 攪拌した。反応液を濃縮  
し得られる残渣をエタノール30mlに溶解し無水炭酸カリウム5.85g を加え、室温  
で3時間 攪拌した後、80℃で6 間 攪拌した。反応液にセライトを加え、不溶  
物を濾別し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ  
ィー（溶媒；ジクロロメタン- メタノール- 濃アンモニア水=1000 : 100 : 2）  
で精製し、表記化合物1.91g 淡黄色油状物として得た。（収率57%）

MASS 240(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ; 1.25 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.28 (2H, m),  
1.38 - 1.51 (4H, m), 1.54 - 1.62 (4H, m), 1.95 (2H, m), 2.04 (2H, m),  
2.15- 2.31 (2H, m), 2.48 - 2.53 (4H, m), 4.11(2H, q, J = 7.1 Hz)

#### 製造例 35

トランス-4- ピペリジノシクロヘキサンカルボン酸



トランス-4- ピペリジノシクロヘキサンカルボン酸 エチルエステル1.91g をエタノール20mlに溶解し、室温で3 日間 攪拌した。反応液に1N- 塩酸加えpH7とした後、減圧下で濃縮し、ODS カラム（溶媒；水）で精製した。水を加え、不溶物を濾別し減圧下で濃縮した。次に、メタノールを加え、不溶物を濾別し減圧下で濃縮した。得られる固体をエーテルで洗浄し、表記化合物1.54g を微黄色粉末として得た。（収率91%）

MASS 212(MH<sup>+</sup>)

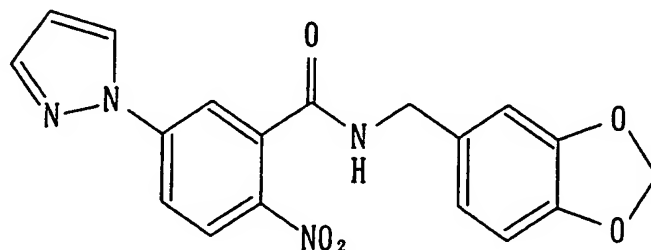
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ; 1.14 - 1.32 (4H, m), 1.36 (2H, m),

1.41 - 1.49 (4H, m), 1.73 (2H, m), 1.88 (2H, m), 1.96 (1H, m),

2.19 (1H, m), 2.36 - 2.48 (4H, m),

### 製造例 36

N-(3,4- メチレンジオキシベンジル)-2-ニトロ-5-(1-ピラゾリル) ベンツアミ  
ド



2-ニトロ-5-(1-ピラゾリル)安息香酸1.40g、ピペロニルアミン0.82ml、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩1.27g、1-ヒドロキシベンツトリアゾール0.89g、トリエチルアミン0.92mlをN,N-ジメチルホルムアミド20mlに加え、室温で14時間攪拌した。反応液に水を加え析出物を濾取した。表記化合物2.19gを微黄色粉末として得た。(収率100%)

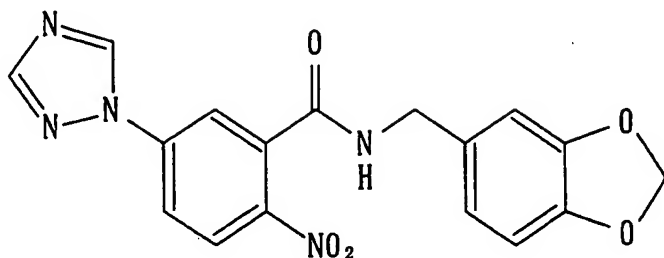
融点 179-180 °C

MASS 367(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ; 4.56 (2H, d, J = 5.5 Hz), 5.95 (2H, s),  
6.18 (1H, m), 6.56 (1H, dd, J = 2.6, 1.8 Hz),  
6.78 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 7.9, 1.6 Hz),  
6.91 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.78 (1H, d, J = 1.8 Hz),  
7.83 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 7.86 (1H, d, J = 2.4 Hz),  
8.01 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.19 (1H, d, J = 9.0 Hz)

### 製造例 37

N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)-2-ニトロ-5-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンツアミド



製造例 28 と同様の方法で表記化合物を微黄土色粉末として得た。(収率84%)

融点 187-190 °C

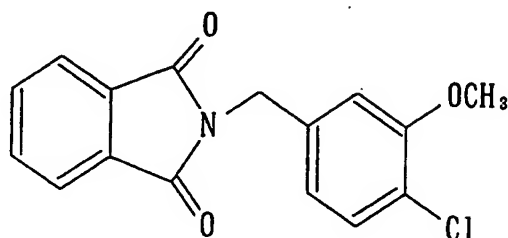
MASS 368(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ; 4.58 (2H, d, J = 5.5 Hz), 5.97 (2H, s),

6.12 (1H, br), 6.76 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz),  
6.86 (1H, dd,  $J = 7.9, 1.7$  Hz), 6.91 (1H, d,  $J = 1.7$  Hz),  
7.91 (1H, dd,  $J = 9.5, 2.6$  Hz), 7.91 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz),  
8.16 (1H, s), 8.27 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz), 8.69 (1H, s)

### 製造例 38

#### N-(4-クロロ-3-メトキシベンジル) フタルイミド



2-クロロ-5-メチルアニソール8.00g、N-ブロモコハク酸イミド9.55g、ベンゾイルパーオキシド0.62gを四塩化炭素170mlに加え、1時間加熱還流した。放冷後、不溶物を濾別し減圧下で濃縮した。得られる残渣をN,N-ジメチルホルムアミド100mlに溶解し、フタルイミドカリウム10.41gを加え、50℃で1時間攪拌した。反応液に氷水を加え析出物を濾取した。水、エーテルで洗浄し表記化合物8.66gを微黄色粉末として得た。(収率52%)

融点 156-159 °C

MASS 301(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ; 3.90 (3H, s), 4.80 (2H, s),

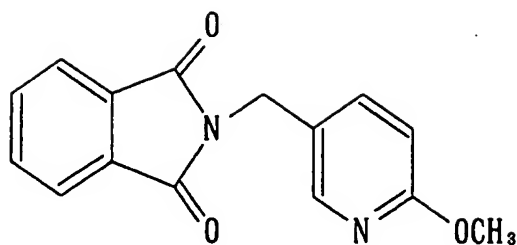
6.98 (1H, dd,  $J = 8.1, 1.8$  Hz), 7.05 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz),

7.29 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.69 - 7.75 (2H, m), 7.82 - 7.88 (2H, m)

### 製造例 39

#### N-[(2-メトキシ-5-ピリジル)メチル] フタルイミド





2-メトキシ-5-ピリジンメタノール2.79g、フタルイミド2.92g、トリフェニルホスフィン5.71g をテトラヒドロフラン35mlに加え氷冷した。アゾジカルボン酸ジエチル3.43mlをテトラヒドロフラン5ml に溶解した溶液を滴下した。氷冷下で1時間攪拌した後、室温で15時間 攪拌した。反応液を氷水へ注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N-塩酸、水、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で濃縮しベンゼンを加え、不溶物を濾別し減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；n-ヘキサン-酢酸エチル=3：1）で精製した。得られる固体をn-ヘキサンで洗浄し表記化合物4.07g を白色粉末として得た。（収率77%）

融点 122-124 °C

MASS 269(MH<sup>+</sup>)

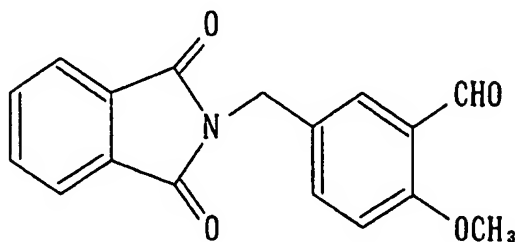
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ; 3.90 (3H, s), 4.78 (2H, s),

6.99 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 8.6, 2.6 Hz),

7.68 - 7.74 (2H, m), 7.81 - 7.87 (2H, m), 8.27 (1H, d, J = 2.6 Hz)

#### 製造例 40

##### N-(3-ホルミル-4-メトキシベンジル)フタルイミド



N-(4- メトキシベンジル) フタルイミド14.00gをトリフルオロ酢酸100ml に溶解し、ヘキサメチレンテトラミン8.09g 少量ずつ加え室温で1時間攪拌した後、3.5 時間 加熱還流した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N- 水酸化ナトリウムで洗浄すると不溶物が析出するので濾取した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去した。得られる固体を先に得られた不溶物と合し酢酸エチルで洗浄した。表記化合物13.13gを微黄色粉末として得た。(収率85%)

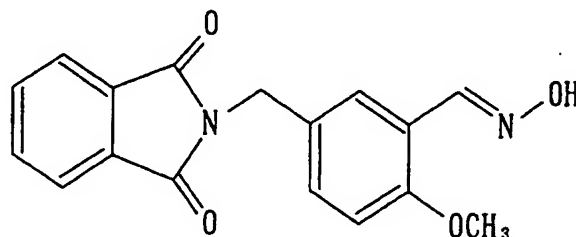
融点 177-179 °C

MASS 296(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ; 3.90 (3H, s), 4.82 (2H, s),  
6.95 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz),  
7.69 - 7.74 (2H, m), 7.82 - 7.87 (3H, m), 10.41 (1H, s)

#### 製造例 4 1

##### N-(3- ヒドロキシイミノ-4- メトキシベンジル) フタルイミド



N-(3- ホルミル-4- メトキシベンジル) フタルイミド12.50gをテトラヒドロフラン200ml に懸濁し、ヒドロキシルアミン塩酸塩3.24g、酢酸ナトリウム7.64g、水30mlを加え60°Cで30分攪拌した。反応液を減圧下で濃縮した。析出物を濾取しエーテルで洗浄した。表記化合物11.51gを微黄色粉末として得た。(収率88%)

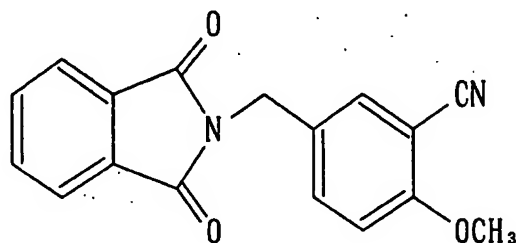
融点 214-217 °C

MASS 311(MH<sup>+</sup>)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ; 3.25 (1H, br s), 3.82 (3H, s), 4.79 (2H, s),  
 6.85 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.44 (1H, dd,  $J = 8.6, 2.4$  Hz),  
 7.66 - 7.72 (2H, m), 7.78 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 7.80 - 7.86 (2H, m),  
 8.42 (1H, s)

#### 製造例 4 2

##### N-(3-シアノ-4-メトキシベンジル) フタルイミド



N-(3-ヒドロキシイミノ-4-メトキシベンジル) フタルイミド 11.00g をキシレン 120ml に懸濁し、無水酢酸 3.68ml を加え 14 時間加熱還流した。放冷後、析出物を濾取しキシレンで洗浄した。表記化合物 9.11g を白色粉末として得た。(収率 88%)

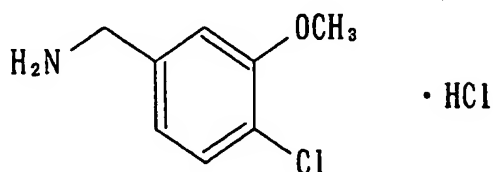
融点 205-209 °C

MASS 293( $\text{MH}^+$ )

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ; 3.90 (3H, s), 4.78 (2H, s), 6.92 (1H, m),  
 7.62 - 7.66 (2H, m), 7.70 - 7.76 (2H, m), 7.83 - 7.88 (2H, m)

#### 製造例 4 3

##### 4-クロロ-3-メトキシベンジルアミン塩酸塩



N-(4-クロロ-3-メトキシベンジル)フタルイミド8.40g、ヒドラジン1水和物1.49mlをエタノール100mlに加え1.5間加熱還流した。不溶物を濾別し減圧下で濃縮した。1N-塩酸を加え不溶物を濾別した。水層をエーテルで洗浄した後、水層を濃アンモニア水でアルカリとしエーテルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し4N-塩化水素-酢酸エチルを加え析出物を濾取し酢酸エチルで洗浄した。表記化合物4.83gを白色粉末として得た。(収率83%)

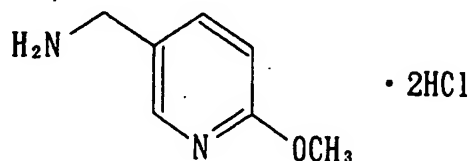
融点 237-242 °C

MASS 172(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ; 3.88 (3H, s), 4.01 (2H, s),  
7.07 (1H, dd, J = 8.0, 1.8 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.0 Hz),  
7.46 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.57 (3H, br s)

#### 製造例 4 4

##### 5-アミノメチル-2-メトキシピリジン 2 塩酸塩

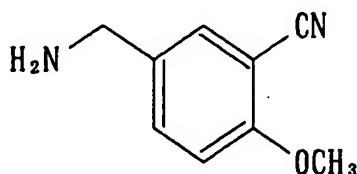


製造例 3 6 と同様の方法で表記化合物を白色粉末として得た。(収率58%)

融点 165 (分解) °C

MASS 139(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ; 3.87 (3H, s), 3.98 (2H, q, J = 5.9 Hz),  
6.89 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz),  
8.14 (1H, m), 8.29 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.58 (2H, br s)

製造例 453-シアノ-4-メトキシベンジルアミン

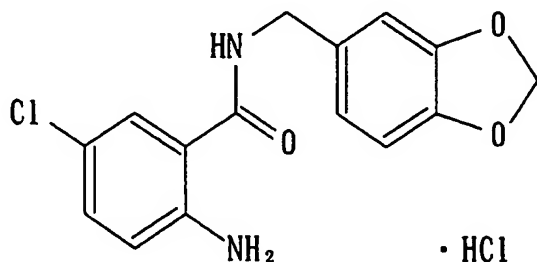
N-(3-シアノ-4-メトキシベンジル) フタルイミド8.60g、ヒドラジン1水和物1.71mlをエタノール100ml及び1,4-ジオキサン100mlの混合溶媒に溶解し2時間加熱還流した。不溶物を濾別し減圧下で濃縮した。1N-水酸化ナトリウムを加えクロロホルムで抽出した。無水炭酸カリウムで乾燥し減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；ジクロロメタン-メタノール-濃アンモニア水=100:10:1）で精製し、表記化合物4.24gを微黄色固体として得た。（収率89%）

MASS 163(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 1.40 (2H, s), 3.84 (2H, s), 3.92 (3H, s), 6.94 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.49 - 7.54 (2H, m)

実施例 1

2-アミノ-5-クロロ-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ベンツ  
アミド塩酸塩



(1) 2-ニトロ-5-クロロ安息香酸5.0gをベンゼン50ml中塩化チオニル 3ml

と4時間加熱還流し、冷後濃縮して上記の酸クロリドを得た。ピペロニルアミン 3.2ml トリエチルアミン 5ml のTHF溶液に上記酸クロリドを加えて反応し、常法により後処理、酢酸エチルから再結晶して5-クロロ-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)-2-ニトロベンツアミドを5.8g得た。

・NMR (CDCl<sub>3</sub> :  $\delta$ )

4.56(2H, d, J=5.7Hz) 5.97(2H, s+1H, br. s)

6.80(1H, d, J=7.9Hz) 6.85(1H, dd, J=7.9Hz, 1.8Hz) 6.90(1H, d, J=1.8Hz)

7.50(1H, d, J=2.2Hz) 7.54(1H, dd, J=8.6Hz, 2.2Hz) 8.05(1H, d, J=8.6Hz)

(2) 5-クロロ-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)-2-ニトロベンツアミド 620mg、酢酸 1ml、水 1ml、エタノール 20ml を緩やかに加熱還流し、ここに攪拌下鉄粉 1.0g を少しずつゆっくり加え、その後1時間還流する。熱時褐色の不溶物を濾去し濾液を濃縮、残渣にエタノールを加え加熱して溶解し、濃塩酸を少しずつ加えていくと褐色から黄色澄明溶液となる。ここに種を入れると結晶化するので、冷後結晶を濾取、エタノール洗い、エーテル洗い、乾燥して2-アミノ-5-クロロ-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ベンツアミド 520mg得た。

・融点 225~228°C (分解)

・MASS 305 (M-HCl · H<sup>+</sup>)

・NMR (400MHz,  $\delta$ , DMSO-d<sub>6</sub>)

4.32(2H, d, J=5.6Hz) 5.07(3H, brs) 5.98(2H, s)

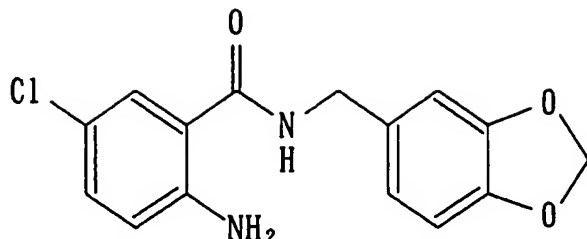
6.78(1H, dd, J=8.0, 1.2Hz) 6.84(1H, d, J=8.0Hz) 6.85(1H, d, J=8.8Hz)

6.89(1H, d, J=1.2Hz) 7.23(1H, dd, J=8.8, 2.4Hz) 7.65(1H, d, J=2.4Hz)

8.94(1H, t, J=5.6Hz)

## 実施例 2

2-アミノ-5-クロロ-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ベンツ

アミド

2-アミノ-5-クロロ安息香酸10.0g、3,4-メチレンジオキシベンジルアミン7.62ml、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩11.74g、N-ヒドロキシベンツトリアゾール8.27g、トリエチルアミン8.53mlをアセトニトリル200mlに加え、室温で20時間攪拌した。

反応液を濃縮し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N-塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を濃縮した。得られる固体をエタノールで洗浄し標記化合物14.13gを微橙色粉末として得た。(収率80%)

・融点 142~145℃(白色針状、from EtOH)

・NMR(400MHz,  $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>)

4.49(d, J=5.7Hz, 2H) 5.48~5.58(br, 2H) 5.96(s, 2H) 6.22(br, 1H)

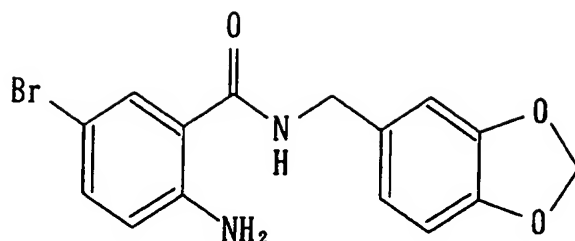
6.63(d, J=8.8Hz, 1H) 6.78(d, J=7.9Hz, 1H) 6.81(dd, J=0.5, 7.9Hz, 1H)

6.84(d, J=0.5Hz, 1H) 7.15(dd, J=2.4, 8.8Hz, 1H) 7.26(d, J=2.4Hz, 1H)

実施例 3

2-アミノ-5-ブロモ-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ベンツ

アミド



淡クリーム色針状晶として得た。(収率92%)

・融点 157～158℃(淡橙黄色針状、from EtOH)

・NMR (400 MHz,  $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>)

4.49(d, J=5.7Hz, 2H) 5.57(br, 2H) 5.97(s, 2H) 6.20(br, 1H)

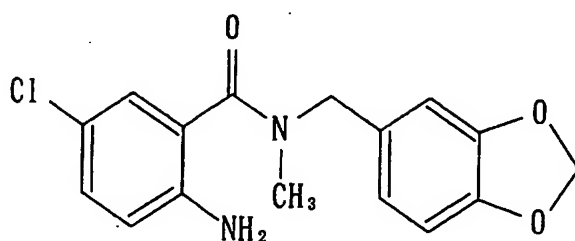
6.58(d, J=8.8Hz, 1H) 6.78(dd, J=0.7, 7.9Hz, 1H)

6.81(dd, J=1.3, 7.9Hz, 1H) 6.84(dd, J=0.7, 1.3Hz, 1H)

7.27(dd, J=2.2, 8.8Hz, 1H) 7.39(d, J=2.2Hz, 1H)

#### 実施例 4

2-アミノ-5-クロロ-N-メチル-N-(3,4-メチレンジオキシベン  
ジル)ベンツアミド



淡黄色粉末として得た。(収率91%)

・融点 122～124℃(微黄色針状、aq EtOH)

・NMR (400 MHz,  $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>)

2.9(s, 3H) 4.34(s, 2H) 4.55(br, 2H) 5.96(s, 2H)

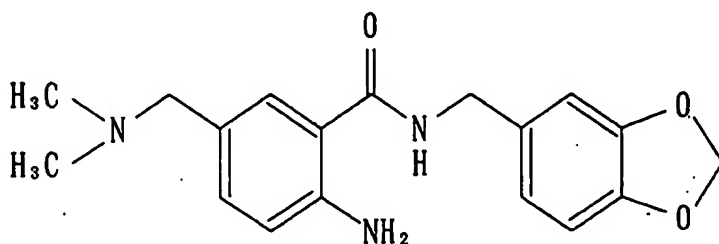
6.60～6.88(m, 4H) 6.66(d, J=8.6Hz) 6.77(d, J=7.7Hz)



7.06~7.13(m, 2H)

### 実施例 5

2-アミノ-5-(ジメチルアミノ)メチル-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ベンツアミド



2-アミノ-5-((ジメチルアミノ)メチル)安息香酸メチル10.93gをエタノール100ml に溶解し、1 N-水酸化ナトリウム水溶液63.1mlを加え室温で14時間、次に100℃で4時間攪拌した。1規定塩酸63.1mlを加え、反応液を濃縮し、淡黄色粉末を得た。

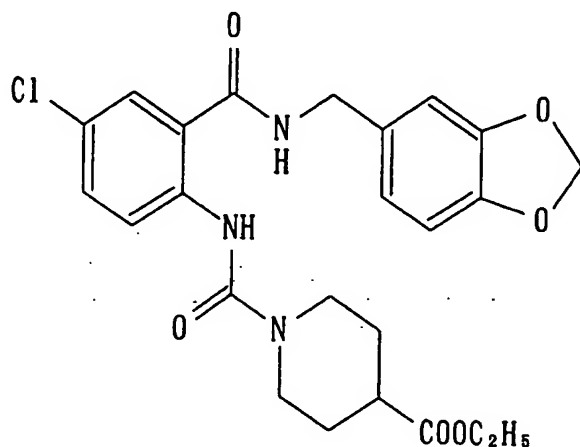
これを50%含水アセトニトリル270ml に溶解し、3,4-メチレンジオキシベンジルアミン7.19ml、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド11.93g、N-ヒドロキシベンツトリアゾール7.81g を加え、70℃で14時間攪拌した。不溶物を濾別し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒; ジクロロメタン: メタノール: 濃アンモニア水=1000:100:3)で精製した。標記化合物15.45gを淡黄色固体として得た。(収率90%)

・NMR (400MHz,  $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>)

2.26(s, 6H) 3.35(s, 2H) 4.49(d, J=5.9Hz, 2H) 5.58(br, 2H) 5.95(s, 2H)  
 6.63(d, J=8.4Hz, 1H) 6.70(br, 1H) 6.77(d, J=7.9Hz, 1H)  
 6.82(dd, J=1.6, 7.9Hz, 1H) 6.87(d, J=1.6Hz, 1H)  
 7.10(dd, J=1.6, 8.4Hz, 1H) 7.39(d, J=1.6Hz, 1H)

## 実施例 6

1 - [ [ 4 - クロロ - 2 - ( 3 , 4 - メチレンジオキシベンジル ) カルバモイル  
 フェニル ] カルバモイル ] ピペリジン - 4 - カルボン酸 エチルエステル



1 - [ ( 2 - カルボキシ - 4 - クロロフェニル ) カルバモイル ] ピペリジン -  
 4 - カルボン酸 エチルエステル 850mg 、 3 , 4 - メチレンジオキシベンジルア  
 ミン 0.45ml , 1 , 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミド 0.54g 、 N - ヒドロキシ  
 ベンツトリアゾール 0.36g 、 4 - ジメチルアミノピリジン触媒量を N , N - ジメ  
 チルホルムアミド 10ml に加え、室温で 16 時間攪拌した。水と酢酸エチルを加え、  
 不溶物を濾別し、有機層を分離した。1 N - 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶  
 液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、シ  
 リカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；ジクロロメタン：メタノール = 3 0  
 : 1）で精製し、標記化合物 1.10g を白色固体として得た。（収率 99%）

・融点 153 ~ 155 °C（白色針状、from aq EtOH）

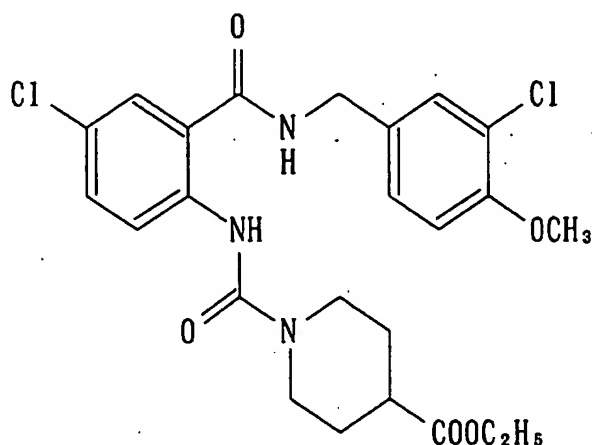
・NMR（400 MHz,  $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>）

1.27(t, J=7.1Hz, 3H) 1.75(m, 2H) 1.99(m, 2H) 2.52(m, 1H) 3.04(m, 2H)  
 4.08(m, 2H) 4.16(q, J=7.1Hz, 2H) 4.47(d, J=5.7Hz) 5.97(s, 2H)  
 6.79(dd, J=0.5, 7.9Hz, 1H) 6.82(dd, J=1.5, 7.9Hz, 1H)

6.86(dd, J=0.5, 1.5Hz, 1H) 7.01(t, J=5.7Hz, 1H) 7.24(dd, J=2.6, 9.0Hz, 1H)  
7.32(d, J=2.6Hz, 1H) 8.22(d, J=9.0Hz, 1H) 10.57(s, 1H)

### 実施例 7

1 - [ [ 4 - クロロ - 2 - ( 3 - クロロ - 4 - メトキシベンジル ) カルバモイル  
ル ] フェニル ] カルバモイルピペリジン - 4 - カルボン酸 エチルエステル



白色粉末として得た。(収率96%)

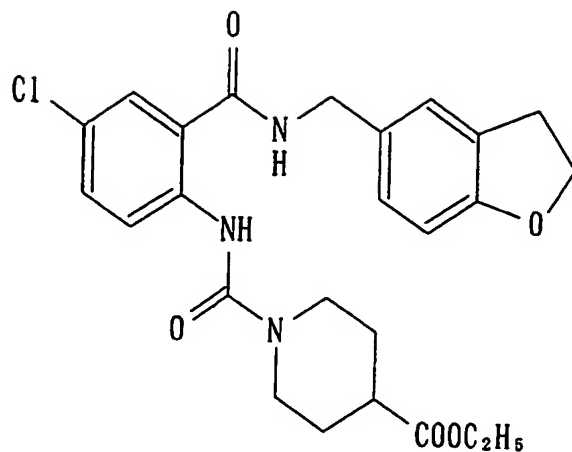
・融点 131~132°C (白色針状、from aq EtOH)

・NMR (400MHz,  $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>)

1.27(t, J=7.1Hz, 3H) 1.75(m, 2H) 1.99(m, 2H) 2.52(m, 1H) 3.05(m, 1H)  
3.91(s, 3H) 4.08(m, 2H) 4.16(q, J=7.1Hz, 2H) 4.48(d, J=5.7Hz, 2H)  
6.93(d, J=8.4Hz, 1H) 7.12(t, J=5.7Hz, 1H) 7.22(dd, J=2.4, 9.0Hz, 1H)  
7.22(dd, J=2.2, 8.4Hz, 1H) 7.32(d, J=2.4Hz, 1H) 7.40(d, J=2.2Hz, 1H)  
8.19(d, J=9.0Hz, 1H) 10.54(s, 1H)

### 実施例 8

1 - [ [ 4 - クロロ - 2 - [ ( 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル ) メ  
チル ] カルバモイル ] フェニル ] ピペリジン - 4 - カルボン酸 エチルエステル



白色粉末として得た。(収率96%)

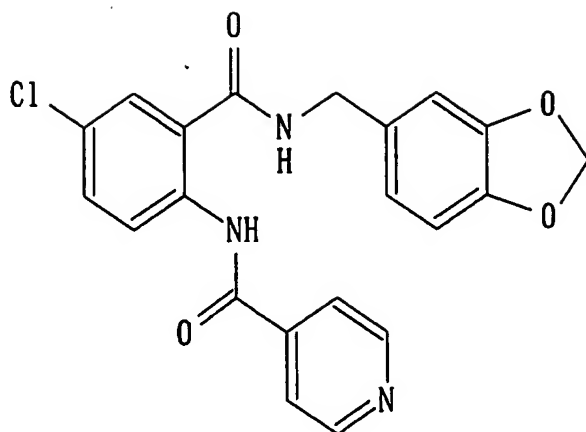
・融点 120～122℃ (白色針状、from aq EtOH)

・NMR (400MHz,  $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>)

1.27(t, J=7.1Hz, 3H) 1.75(m, 2H) 2.00(m, 2H) 2.52(m, 1H) 3.05(m, 2H)  
 3.22(t, J=8.8Hz, 2H) 4.10(m, 2H) 4.16(q, J=7.1Hz, 2H)  
 4.49(d, J=5.5Hz, 2H) 4.59(t, J=8.8Hz, 2H) 6.69(t, J=5.5Hz, 1H)  
 6.77(d, J=8.1Hz, 1H) 7.09(dd, J=1.8, 8.1Hz, 1H) 7.19(d, J=1.8Hz, 1H)  
 7.28(dd, J=2.4, 9.2Hz, 1H) 7.33(d, J=2.4Hz, 1H) 8.29(d, J=9.2Hz, 1H)  
 10.68(s, 1H)

#### 実施例 9

5-クロロ-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)-2-(イソニコチノイルアミノ)ベンツアミド



2-アミノ-5-クロロ-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ベンツアミド1.0gをピリジン10mlに溶解し、イソニコチン酸クロリド塩酸塩0.64gを加え、室温で1時間攪拌した。氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。1N-塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；ジクロロメタン：メタノール＝50：1）で精製後、酢酸エチルから再結晶し、標記化合物630mgを白色針状晶として得た。（収率47%）

・融点 204～205℃（EtOAc）

・MASS（FAB）410（MH<sup>+</sup>）

・元素分析値

計算値	C（%）	H（%）	N（%）
	61.55	3.94	10.25
実測値	C（%）	H（%）	N（%）
	61.58	3.99	10.16

・NMR（400MHz， $\delta$ ，DMSO-d<sub>6</sub>）

4.44(d, J=5.9Hz, 2H) 5.99(s, 2H) 6.85(dd, J=1.5, 8.1Hz, 1H)

6.87(dd, J=0.5, 8.1Hz, 1H) 6.96(dd, J=0.5, 1.5Hz, 1H)

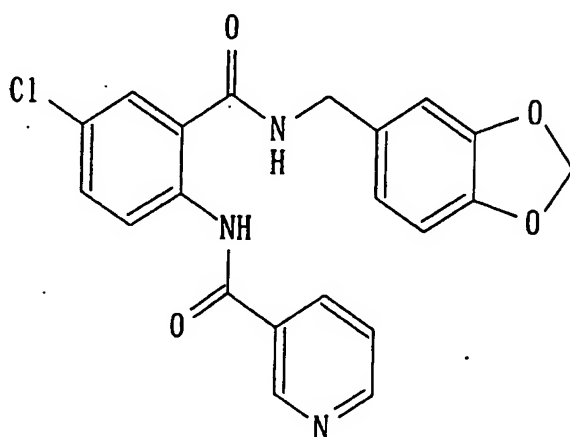
7.66(dd, J=2.4, 9.0Hz, 1H) 7.78 ~ 7.82(m, 2H) 7.99(d, J=2.4Hz, 1H)

8.60(d, J=9.0Hz, 1H) 8.82~8.87(m, 2H) 9.49(t, J=5.9Hz, 1H)

12.62(s, 1H)

### 実施例 10

5-クロロ-2-(ニコチノイルアミノ)-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ベンツアミド



白色針状晶として得た。(収率81%)

・融点 152~154℃(酢酸エチル)

・MASS (FAB) 410 (MH<sup>+</sup>)

・元素分析値

計算値	C (%)	H (%)	N (%)
	61.55	3.94	10.25
実測値	C (%)	H (%)	N (%)
	61.42	3.89	10.23

・NMR (400MHz,  $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>)

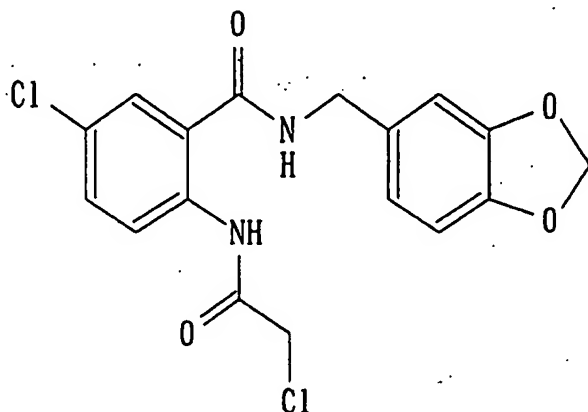
4.54(d, J=5.5Hz, 2H) 5.96(s, 2H) 6.79(dd, J=0.5, 7.9Hz, 1H)

6.82(br, 1H) 6.82(dd, J=1.6, 7.9Hz) 6.85(dd, J=0.5, 1.6Hz, 1H)

7.43~7.48(m, 2H) 7.50(d, J=2.4Hz, 1H) 8.28(ddd, J=1.6, 2.4, 8.1Hz, 1H)  
 8.75(d, J=8.8Hz, 1H) 8.78(dd, J=1.6, 4.8Hz, 1H) 9.26(dd, J=0.4, 2.4Hz, 1H)  
 12.28(s, 1H)

### 実施例 11

5-クロロ-2-クロロアセトアミド-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ベンツアミド



2-アミノ-5-クロロ-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ベンツアミド5.00g をテトラヒドロフラン60mlに溶解し、トリエチルアミン2.52mlを加え、氷冷下攪拌した。クロロアセチルクロリド1.44mlを反応液の温度が10℃を超えないように滴下した。1時間後氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。1N-塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られる固体を少量の酢酸エチルで洗浄し、標記化合物5.37g を微黄色粉末として得た。(収率86%)

・融点 186~187℃(白色針状、エタノールより)

・NMR (400MHz,  $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>)

4.18(s, 2H) 4.52(d, J=5.5Hz, 2H) 5.98(s, 2H) 6.49(br, 1H)

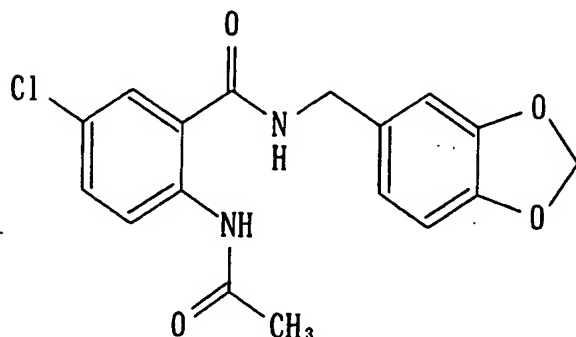
6.79(dd, J=0.5, 7.9Hz, 1H) 6.82(dd, J=1.6, 7.9Hz, 1H)

6.85(dd, J=0.5, 1.6Hz, 1H) 7.42(dd, J=2.6, 8.6Hz, 1H) 7.44(d, J=2.6Hz, 1H)

8.54(d, J=8.6Hz, 1H) 11.75(br, 1H)

### 実施例 1 2

#### 2-アセタミド-5-クロロ-N-(3, 4-メチレンジオキシベンジル) ベンツアミド



2-アミノ-5-クロロ-N-(3, 4-メチレンジオキシベンジル) ベンズアミド 塩酸塩100mg をテトラヒドロフラン5ml中ジイソプロピルエチルアミン 150 $\mu$ l 存在下塩化アセチル40 $\mu$ l を反応させ、酢酸エチル-水抽出後酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し2-アセタミド-5-クロロ-N-(3, 4-メチレンジオキシベンジル) ベンツアミド85mg得た。(収率84%)

・融点 187~188 $^{\circ}$ C (分解)

・MASS 347 (MH $^{+}$ )

・NMR (400MHz,  $\delta$ , CDCl $_3$ )

2.21(3H, s) 4.51(2H, d, J=5.5Hz) 5.98(2H, s) 6.41(1H, brs)

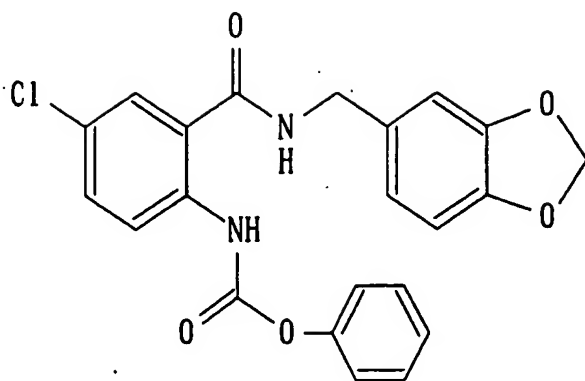
6.81(2H, s) 6.84(1H, s) 7.38~7.42(2H, m) 8.57(1H, d, J=8.8Hz)

10.91(1H, brs)

### 実施例 1 3

#### 5-クロロ-N-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)-2-フェノキシカルボニルアミノベンツアミド





2-アミノ-5-クロロ-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ベンズアミド 塩酸塩100mg をテトラヒドロフラン5ml中ジイソプロピルエチルアミン150 $\mu$ l 存在下クロロ炭酸フェニル50 $\mu$ l を反応させ、酢酸エチルー水抽出後酢酸エチルーヘキサンから再結晶し5-クロロ-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)-2-フェノキシカルボニルアミノベンツアミドを110mg を得た。(収率88%)

・融点 149~150 $^{\circ}$ C

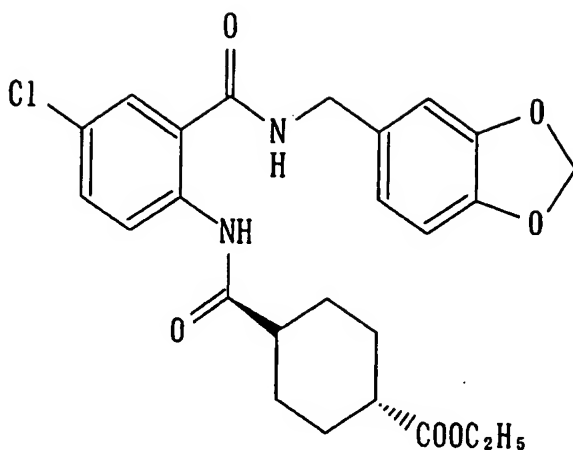
・NMR (400MHz,  $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>)

4.54(2H, d, J=5.6Hz) 5.98(2H, s) 6.41(1H, brs) 6.80~6.87(3H, m)

7.17~7.26(2H, m) 7.37~7.46(5H, m) 8.38(1H, d, J=9.2Hz) 10.82(1H, s)

#### 実施例 14

5-クロロ-2-[[トランス-4-(エトキシカルボニル)シクロヘキサンカルボニル]アミノ]-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ベンツアミド



2-アミノ-5-クロロ-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ベンツアミド1.5gをピリジン15mlに溶解し氷冷した。これにトランス-4-(エトキカルボニル)シクロヘキサンカルボニルクロリド2.28gをジクロロメタン5mlに溶解したものを反応温度が10℃を超えないように滴下した。2時間攪拌後、氷水を加え酢酸エチルで抽出した。1N-塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；n-ヘキサン：酢酸エチル=3：1）で精製しエーテルで結晶化させ、標記化合物1.30gを無色プリズム晶として得た。（収率55%）

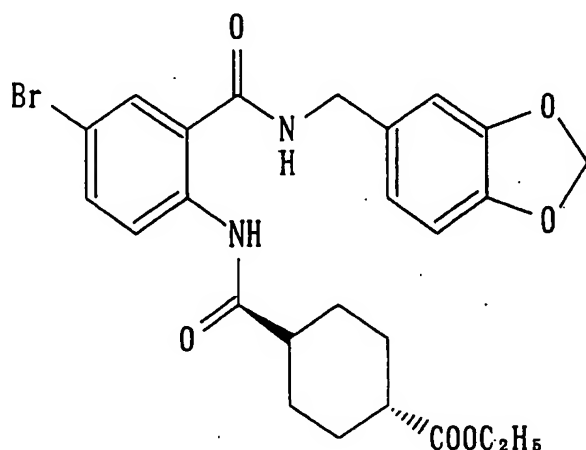
・融点 156～158℃（白色針状、エタノール水より）

・NMR（400MHz， $\delta$ ，CDCl<sub>3</sub>）

1.26(t, J=7.1Hz, 3H) 1.43～1.62(m, 4H) 2.06～2.14(m, 4H)  
 2.22～2.36(m, 2H) 4.13(q, J=7.1Hz, 2H) 4.50(d, J=5.7Hz, 2H) 5.97(s, 2H)  
 6.70(t, J=5.7Hz, 1H) 6.76～6.85(m, 3H) 7.32(dd, J=2.4, 9.0Hz, 1H)  
 7.41(d, J=2.4Hz, 1H) 8.54(d, J=9.0Hz, 1H) 11.02(s, 1H)

実施例 1 5

5-ブロモ-2-[[トランス-4-(エトキシカルボニル)シクロヘキサ  
ンカルボニル]アミノ]-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ベンツアミ  
ド

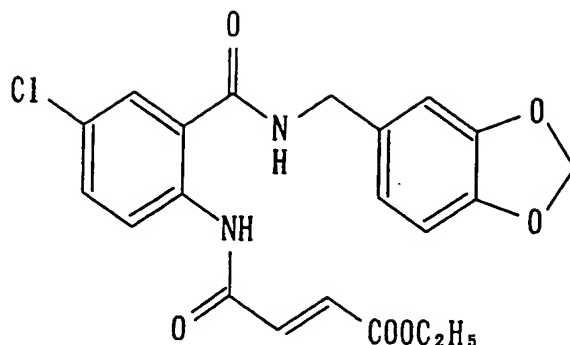


白色粉末として得た。(収率79%)

- ・融点 147～149℃(白色針状、from n-Hex-EtOAc)
- ・NMR (400MHz,  $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>)
  - 1.26(t, J=7.1Hz, 3H) 1.44～1.53(m, 4H) 2.07～2.15(m, 4H)
  - 2.25～2.37(m, 2H) 4.13(q, J=7.1Hz, 2H) 4.51(d, J=5.7Hz, 2H) 5.98(s, 2H)
  - 6.51(t like, J=5Hz, 1H) 6.78～6.83(m, 2H) 6.84(d, J=0.9Hz, 1H)
  - 7.53(dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H) 7.55(d, J=2.4Hz, 1H) 8.53(d, J=8.4Hz, 1H)
  - 11.02(s, 1H)

実施例 1 6

5-クロロ-2-[[3-(エトキシカルボニル)アクリロイル]アミノ]-  
N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ベンツアミド



微黄色針状晶として得た。(収率32%)

・融点 181~184℃(酢酸エチル)

・MASS (FAB) 431 (MH<sup>+</sup>)

・元素分析値

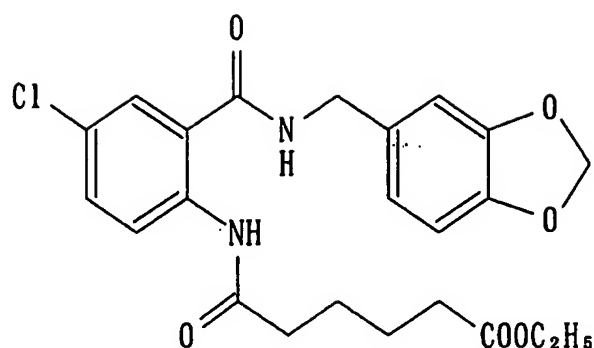
計算値	C (%)	H (%)	N (%)
	58.54	4.44	6.50
実測値	C (%)	H (%)	N (%)
	58.44	4.41	6.49

・NMR (400 MHz,  $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>)

1.35(t, J=7.1Hz, 3H) 4.28(q, J=7.1Hz, 2H) 4.52(d, J=5.7Hz, 2H)  
 5.98(s, 2H) 6.53(m, 1H) 6.78~6.86(m, 3H) 6.90(d, J=15.4Hz, 1H)  
 7.08(d, J=15.4Hz, 1H) 7.42~7.48(m, 2H) 8.69(d, J=9.7Hz, 1H)  
 11.57(s, 1H)

#### 実施例 17

5-クロロ-2-[[5-(エトキシカルボニル)バレル]アミノ]-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ベンツアミド



白色針状晶として得た。(収率54%)

・融点 154~156°C (白色針状、from aq EtOH)

・NMR (400MHz,  $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>)

1.25(t, J=7.1Hz, 3H) 1.67~1.81(m, 4H) 2.35(t, J=7.3Hz, 2H)

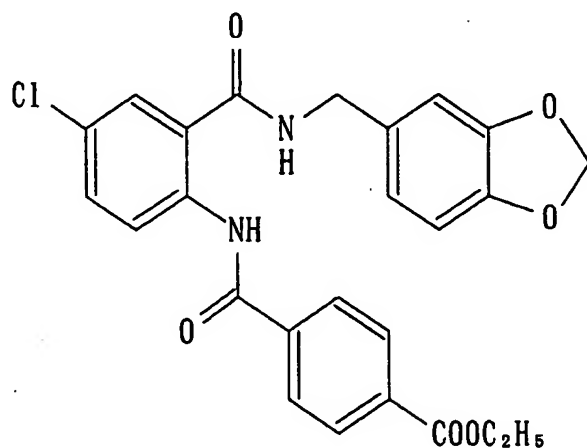
2.43(t, J=7.0Hz, 2H) 4.13(q, J=7.1Hz, 2H) 4.50(d, J=5.7Hz, 2H)

5.98(s, 2H) 6.52(t, J=5.7Hz) 6.75~6.87(m, 3H) 7.37~7.42(m, 2H)

8.57(d, J=9.3Hz, 1H) 10.96(s, 1H)

#### 実施例 18

5-クロロ-2-[[4-(メトキシカルボニル)ベンゾイル]アミノ]-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ベンツアミド



微黄色粉末として得た。(収率73%)

・融点 208～210℃ (白色針状、from aq EtOH)

・NMR (400 MHz,  $\delta$ , DMSO- $d_6$ )

3.90(s, 3H) 4.42(d, J=5.7Hz, 2H) 5.98(s, 2H) 6.83(dd, J=1.5, 7.9Hz, 1H)

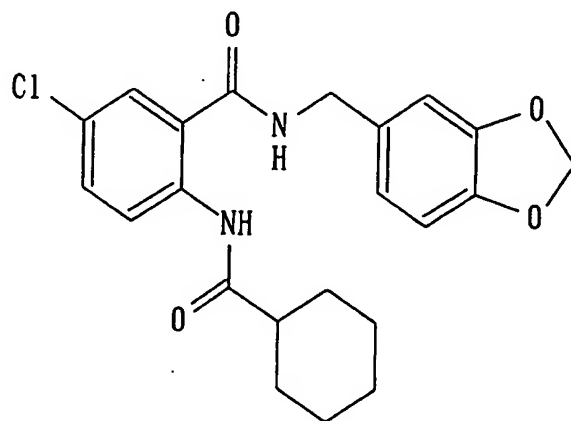
6.86(dd, J=0.5, 7.9Hz) 6.95(d, J=0.5Hz, 1H) 7.66(dd, J=2.6, 9.0Hz, 1H)

7.97(d, J=2.6Hz, 1H) 7.99～8.05(m, 2H) 8.11～8.16(m, 2H)

8.61(d, J=9.0Hz, 1H) 9.47(t, J=5.7Hz) 12.50(s, 1H)

### 実施例 19

5-クロロ-2-[(シクロヘキサンカルボニル)アミノ]-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ベンツアミド



白色針状晶として得た。(収率44%)

・融点 141～142℃ (Et<sub>2</sub>O)

・MASS (FAB) 415 (MH<sup>+</sup>)

・元素分析値

計算値	C (%)	H (%)	N (%)
	63.69	5.59	6.75
実測値	C (%)	H (%)	N (%)
	63.47	5.60	6.65

・ NMR (400 MHz,  $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>)

1.18~1.39(m, 3H) 1.45~1.57(m, 2H) 1.70(m, 1H) 1.79~1.87(m, 2H)

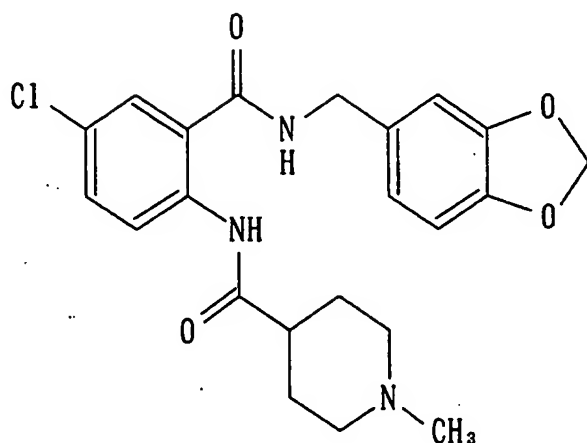
1.95~2.03(m, 2H) 2.29(m, 1H) 4.51(d, J=5.5Hz, 2H) 6.54(brt, 1H)

6.77~6.83(m, 2H) 6.84(m, 1H) 7.37(dd, J=2.2, 8.8Hz, 1H)

7.40(d, J=2.2Hz, 1H) 8.58(d, J=8.8Hz, 1H) 10.91(s, 1H)

### 実施例 20

5-クロロ-2-[(1-メチルピペリジン-4-カルボニル)アミノ]-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ベンツアミド



微黄色針状晶として得た。(収率13%)

・融点 177~178°C (EtOAc)

・MASS (FAB) 430 (MH<sup>+</sup>)

・元素分析値

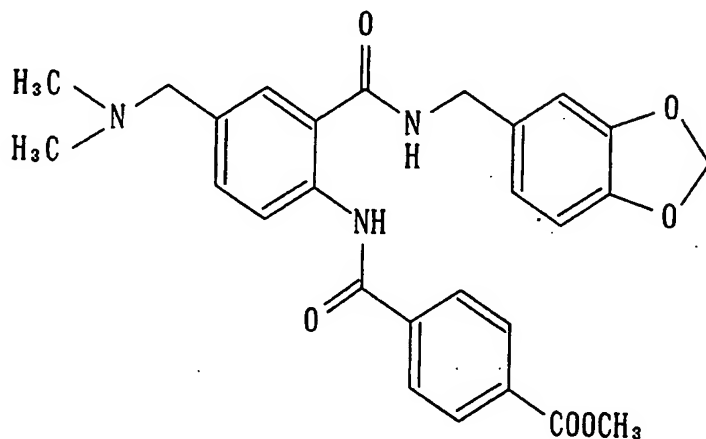
計算値	C (%)	H (%)	N (%)
	61.47	5.63	9.77
実測値	C (%)	H (%)	N (%)
	61.11	5.62	9.70

・ NMR (400 MHz,  $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>)

1.80~1.92(m, 2H) 1.94~2.06(m, 4H) 2.70(m, 1H) 2.29(s, 3H)  
 2.88~2.98(m, 2H) 4.51(d, J=5.7Hz, 2H) 5.98(s, 2H) 6.52(br, 1H)  
 6.77~6.86(m, 3H) 7.39(dd, J=2.4, 9.7Hz, 1H) 7.40(d, J=2.4Hz, 1H)  
 8.60(d, J=9.7Hz, 1H) 11.05(s, 1H)

### 実施例 2 1

5-ジメチルアミノメチル-2-[[4-(メトキシカルボニル)ベンゾイル]  
アミノ]-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ベンツアミド



白色粉末として得た。(収率50%)

・融点 171~174℃(白色針状、エタノール水より)

・ NMR (400 MHz,  $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>)

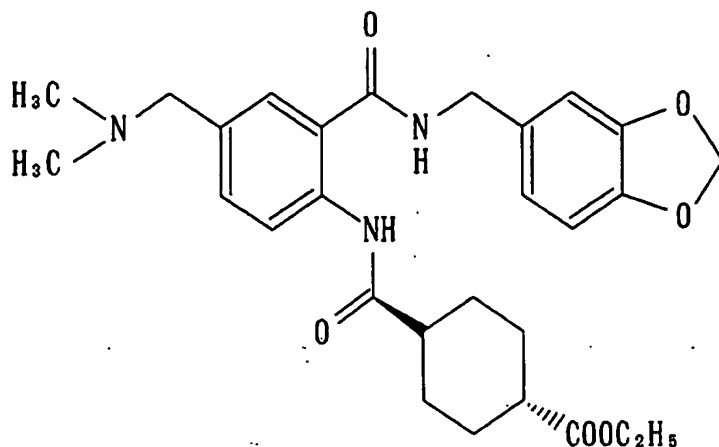
2.24(s, 6H) 3.40(s, 2H) 3.96(s, 3H) 4.54(d, J=5.7Hz, 2H) 5.96(s, 2H)  
 6.79(d, J=7.9Hz, 1H) 6.83(dd, J=1.5, 7.9Hz, 1H) 6.87(d, J=1.5Hz, 1H)  
 6.88(br, 1H) 7.42(dd, J=1.8, 8.4Hz, 1H) 7.56(d, J=1.8Hz, 1H)  
 8.08~8.13(m, 2H) 8.15~8.21(m, 2H) 8.76(d, J=8.4Hz, 1H) 12.36(s, 1H)

### 実施例 2 2

5-ジメチルアミノメチル-2-[[トランス-4-(エトキシカルボニル)



シクロヘキサンカルボニル] アミノ] -N-(3, 4-メチレンジオキシベンジ  
ル) ベンツアミド



白色粉末として得た。(収率32%)

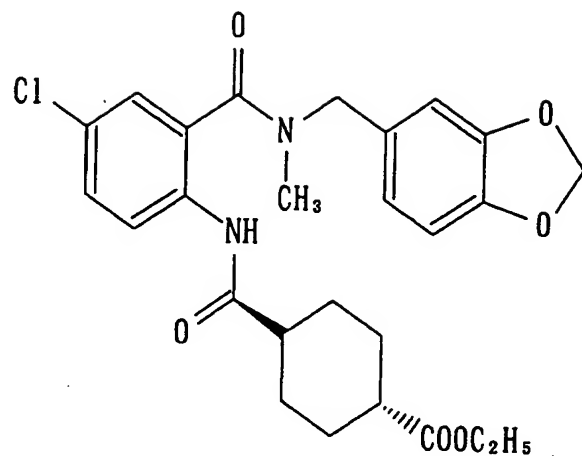
・融点 144~145°C

・NMR (400 MHz,  $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>)

1.25(t, J=7.1Hz, 3H) 1.43~1.64(m, 4H) 2.05~2.13(m, 4H) 2.20(s, 6H)  
2.24~2.35(m, 2H) 3.35(s, 2H) 4.12(q, J=7.1Hz, 2H) 4.50(d, J=5.7Hz, 2H)  
5.95(s, 2H) 6.77(dd, J=0.5, 7.9Hz, 1H) 6.80(dd, J=1.1, 7.9Hz, 1H)  
6.84(dd, J=0.5, 1.1Hz) 6.86(t, J=5.7Hz, 1H) 7.32(dd, J=1.8, 8.4Hz, 1H)  
7.48(d, J=1.8Hz, 1H) 8.54(d, J=8.4Hz, 1H) 11.18(s, 1H)

実施例 23

5-クロロ-2-[[トランス-4-(エトキシカルボニル)シクロヘキサン  
カルボニル]アミノ]-N-メチル-N-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)  
ベンツアミド



白色粉末として得た。(収率82%)

・融点 153~155℃ (白色針状、from aq EtOH)

・NMR (400MHz,  $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>)

1.27(t, J=7.1Hz, 3H) 1.41~1.62(m, 4H) 1.96~2.35(m, 6H)

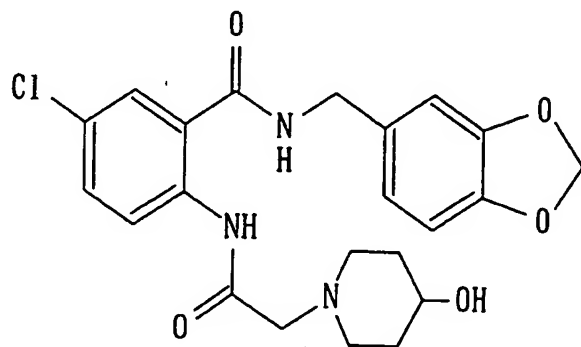
2.88~3.08(br, 3H) 4.14(q, J=7.1Hz, 2H) 4.45, 4.62(br, 計2H)

5.98(brs, 2H) 6.45~6.59, 6.71~6.93(br, 計3H) 7.24(brm, 1H)

7.36(dd, J=2.4, 8.8Hz, 1H) 8.13(d, J=8.8Hz, 1H) 8.80~9.01(br, 1H)

#### 実施例 24

5-クロロ-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)アセトアミド-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ベンツアミド



5-クロロ-2-クロロアセトアミド-N-(3,4-メチレンジオキシベン

ジル) ベンツアミド570mg をN, N-ジメチルホルムアミド5 mlに溶解し、4-ヒドロキシピペリジン450mg 炭酸カリウム620mg、ヨウ化テトラn-ブチルアンモニウム触媒量を加え室温で1時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒; ジクロロメタン: メタノール=30:1)で精製した。酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶し、標記化合物560mg を白色粉末として得た。(収率84%)

・融点 149~152°C (酢酸エチル-n-ヘキサン)

・MASS (FAB) 446 (MH<sup>+</sup>)

・元素分析値

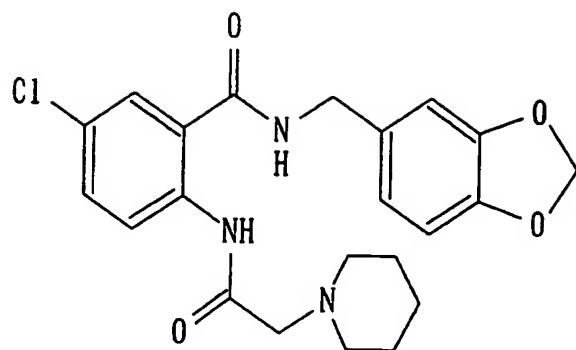
計算値	C (%)	H (%)	N (%)
	59.26	5.43	9.42
実測値	C (%)	H (%)	N (%)
	59.28	5.51	9.37

・NMR (400 MHz,  $\delta$ , DMSO-d<sub>6</sub>)

1.55~1.65(m, 2H) 1.68~1.78(m, 2H) 2.19~2.28(m, 2H)  
 2.64~2.73(m, 2H) 3.06(s, 2H) 3.50(m, 1H) 4.39(d, J=5.9Hz, 2H)  
 4.58(d, J=3.7Hz, 1H) 5.99(s, 2H) 6.83(dd, J=1.3, 8.1Hz, 1H)  
 6.87(d, J=8.1Hz, 1H) 6.92(d, J=1.3Hz, 1H) 7.54(dd, J=2.6, 9.0Hz, 1H)  
 7.73(d, J=2.6Hz, 1H) 8.52(d, J=9.0Hz, 1H) 9.23(t, J=5.9Hz, 1H)  
 11.69(s, 1H)

## 実施例 25

5-クロロ-N-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)-2-(ピペリジノアセトアミド) ベンツアミド



白色粉末として得た。(収率45%)

- ・融点 155～156℃ (酢酸エチル-*n*-ヘキサン)
- ・MASS (FAB) 430 (MH<sup>+</sup>)
- ・元素分析値

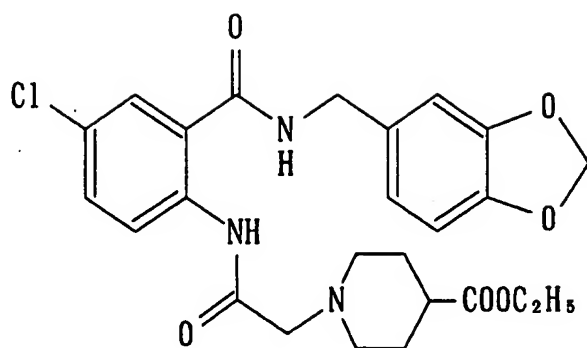
計算値	C (%)	H (%)	N (%)
	61.47	5.63	9.77
実測値	C (%)	H (%)	N (%)
	61.38	5.61	9.75

- ・NMR (400MHz,  $\delta$ , DMSO-d<sub>6</sub>)

1.32～1.42(m, 2H) 1.52～1.51(m, 4H) 2.35～2.45(m, 4H) 3.03(s, 2H)  
 4.38(d, J=5.9Hz, 2H) 5.98(s, 3H) 6.81(dd, J=1.3, 7.9Hz, 1H)  
 6.86(d, J=7.9Hz, 1H) 6.92(d, J=1.3Hz, 1H) 7.54(dd, J=2.6, 9.0Hz, 1H)  
 7.74(d, J=2.6Hz, 1H) 8.54(d, J=9.0Hz, 1H) 9.25(t, J=5.9Hz, 1H)  
 11.70(s, 1H)

#### 実施例 26

5-クロロ-2-[4-(エトキシカルボニル)ピペリジノ]アセトアミド-  
 N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ベンツアミド



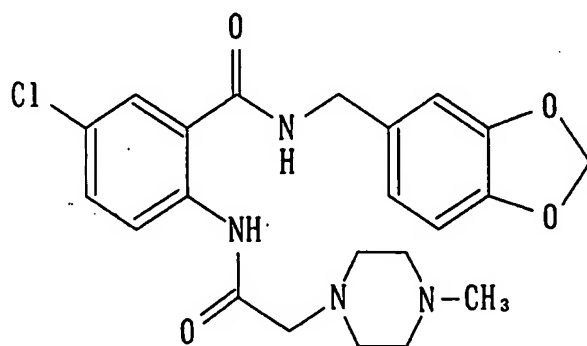
白色アモルファスとして得た。(収率99%)

・ NMR (400 MHz,  $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ )

1.24(t, J=7.1Hz, 3H) 1.90~1.98(m, 2H) 1.98~2.10(m, 2H)  
 2.26~2.36(m, 3H) 2.81~2.90(m, 2H) 3.10(s, 2H) 4.13(q, J=7.1Hz, 2H)  
 4.50(d, J=5.9Hz, 2H) 5.96(s, 2H) 6.71(t, J=5.9Hz, 1H)  
 6.77(dd, J=0.4, 7.9Hz, 1H) 6.81(dd, J=1.8, 7.9Hz, 1H)  
 6.85(dd, J=0.4, 1.8Hz, 1H) 7.30(dd, J=2.4, 9.0Hz, 1H)  
 7.40(d, J=2.4Hz, 1H) 8.49(d, J=9.0Hz, 1H) 11.61(s, 1H)

#### 実施例 2.7

5-クロロ-N-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)-2-[(4-メチルピペラジノ)アセトアミド]ベンツアミド



白色粉末として得た。(収率70%)

・融点 162～164℃ (EtOAc-n-Hex)

・MASS (FAB) 445 (MH<sup>+</sup>)

・元素分析値

計算値	C (%)	H (%)	N (%)
	59.39	5.66	12.59
実測値	C (%)	H (%)	N (%)
	58.80	5.66	12.45

・NMR (400MHz,  $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>)

2.35(s, 3H) 2.50～2.75(m, 8H) 3.17(s, 2H) 4.53(d, J=5.7Hz, 2H)

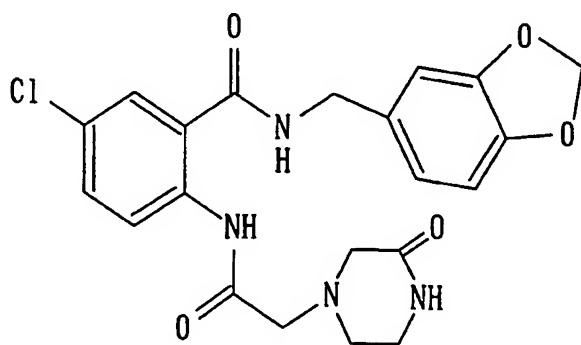
5.97(s, 2H) 6.40(br, 1H) 6.77～6.82(m, 2H) 6.85(m, 1H)

7.39(dd, J=2.0, 8.8Hz, 1H) 7.41(d, J=2.0Hz, 1H) 8.57(d, J=8.8Hz, 1H)

11.56(br, 1H)

### 実施例 28

5-クロロ-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)-2-[(3-オキソピペラジノ)アセトアミド]ベンツアミド



白色りん片状晶を得た。(収率52%)

・融点 202～203℃ (aq EtOH)

・MASS (FAB) 445 (MH<sup>+</sup>)

## ・元素分析値

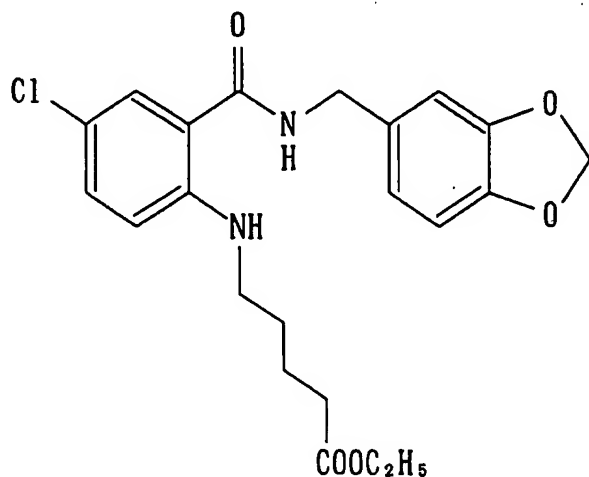
計算値	C (%)	H (%)	N (%)
	56.70	4.76	12.59
実測値	C (%)	H (%)	N (%)
	56.65	4.78	12.56

・NMR (400 MHz,  $\delta$ , DMSO- $d_6$ )

2.65(t, J=5.3Hz, 2H) 3.10(s, 2H) 3.21(s, 2H) 3.23~3.30(m, 2H)  
 4.36(d, J=5.7Hz, 2H) 5.99(s, 2H) 6.81(dd, J=1.6, 8.0Hz, 1H)  
 6.88(d, J=8.0Hz, 1H) 6.90(d, J=1.6Hz, 1H) 7.56(dd, J=2.6, 9.0Hz, 1H)  
 7.77(d, J=2.6Hz, 1H) 7.83(brs, 1H) 8.52(d, J=9.0Hz, 1H)  
 9.26(t, J=5.7Hz, 1H) 11.72(s, 1H)

実施例 29

5-クロロ-2-[4-(エトキシカルボニル)ブチルアミノ]-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ベンツアミド



6-クロロ-1-[4-(エトキシカルボニル)ブチル]-1,2-ジヒドロ-4H-1,3-ベンツオキサジン-2,4-ジオン 3.50gをN,N-ジメチルホルムアミド35mlに溶解し、4-ジメチルアミノピリジン0.13g、3,4-メチ

レンジオキシベンジルアミン1.47mlを加え、室温で1時間攪拌した。氷水を加え酢酸エチルで抽出し1N-塩酸、飽和炭素水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた固体をエタノールで洗浄し、標記化合物3.35gを微黄色粉末として得た。(収率72%)

・融点 89～91℃(白色針状 from aq EtOH)

・NMR (400 MHz,  $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>)

1.25(t, J=7.1Hz, 3H) 1.65～1.80(m, 4H) 2.35(t, J=7.0Hz, 2H) 3.13(m, 2H)

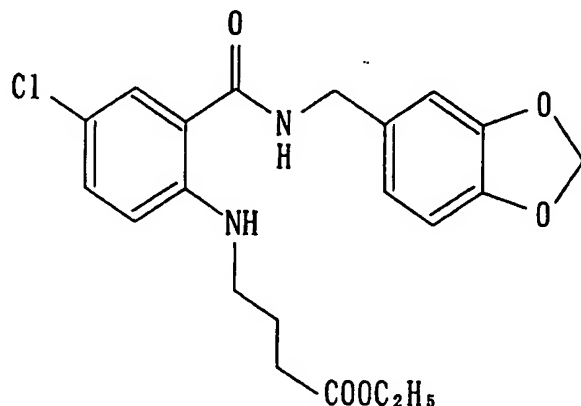
4.13(q, J=7.1Hz, 2H) 4.46(d, J=5.7Hz, 2H) 5.96(s, 2H) 6.26(brt, 1H)

6.60(d, J=9.0Hz, 1H) 6.76～6.81(m, 2H) 6.83(m, 1H)

7.22(dd, J=2.4, 9.0Hz, 1H) 7.26(d, J=2.4Hz, 1H) 7.52(brt, 1H)

### 実施例 30

5-クロロ-2-[3-(エキトシカルボニル)プロピルアミノ]-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ベンツアミド



淡黄色固体を得た。(収率88%)

・NMR (400 MHz,  $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>)

1.26(t, J=7.1Hz, 3H) 1.97(m, 2H) 2.42(t, J=7.3Hz, 2H) 3.19(m, 2H)

4.14(q, J=7.1Hz, 2H) 4.47(d, J=5.5Hz, 2H) 5.96(s, 2H) 6.26(m, 1H)

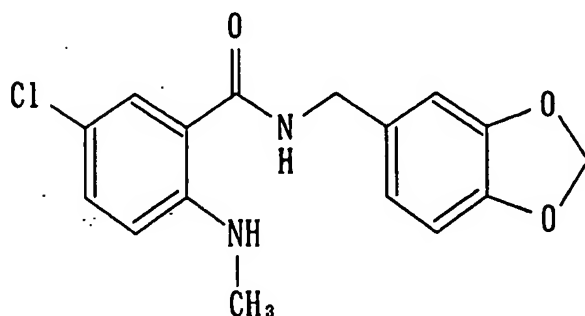
6.64(d, J=8.8Hz, 1H) 6.76～6.82(m, 2H) 6.83(m, 1H)



7.22(dd, J=2.4, 8.8Hz, 1H) 7.27(d, J=2.4Hz, 1H) 7.57(m, 1H)

### 実施例 3 1

5-クロロ-2-メチルアミノ-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)  
ベンツアミド



微灰色粉末を得た。(収率94%)

・融点 152～154℃(白色針状 エタノール水より)

・NMR (400MHz,  $\delta$ , DMSO- $d_6$ )

2.76(d, J=5.1Hz, 3H) 4.31(d, J=5.9Hz, 2H) 5.98(s, 2H)

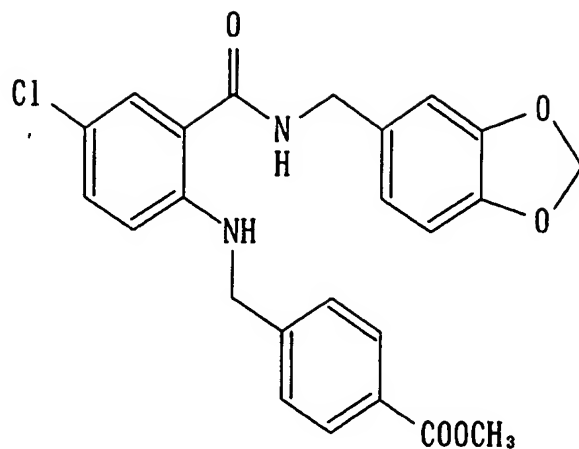
6.64(d, J=9.0Hz, 1H) 6.73(dd, J=1.5, 7.9Hz, 1H) 6.85(d, J=7.9Hz, 1H)

6.88(d, J=1.5Hz, 1H) 7.31(dd, J=2.6, 9.0Hz, 1H) 7.64(d, J=2.6Hz, 1H)

7.74(q, J=5.1Hz, 1H) 8.93(t, J=5.9Hz, 1H)

### 実施例 3 2

5-クロロ-2-[4-(メトキシカルボニル)ベンジル]-N-(3,4-  
メチレンジオキシベンジル)ベンツアミド



微黄色粉末を得た。(収率89%)

・融点 156～158℃(白色針状 エタノール水より)

・NMR (400MHz,  $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>)

3.91(s, 3H) 4.46(d, J=5.5Hz, 2H) 4.50(d, J=5.5Hz, 2H) 5.97(s, 2H)

6.29(brt, J=5Hz, 1H) 6.46(d, J=9.0Hz, 1H) 6.79(dd, J=0.7, 7.9Hz, 1H)

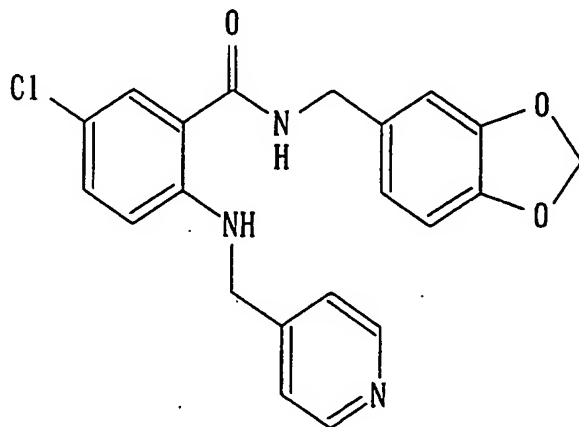
6.82(dd, J=1.5, 7.9Hz) 6.85(dd, J=0.7, 1.5Hz) 7.14(dd, J=2.6, 9.0Hz)

7.31(d, J=2.6Hz, 1H) 7.38～7.43(m, 2H) 7.97～8.02(m, 2H)

8.16(brt, J=5Hz, 1H)

### 実施例 33

5-クロロ-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)-2-(4-ピコリ  
ル)アミノベンツアミド



60%水素化ナトリウム（鉍物油懸濁）1.34g をN, N-ジメチルアセトアミド 50mlに懸濁させ、6-クロロ-1, 2-ジヒドロ-4H-1, 3-ベンツオキサジン3.0gを少量ずつ加えた。室温で1時間攪拌した後、4-ピコリルクロリド塩酸塩を少量ずつ加えた。1.5 時間後50℃に加温し24時間攪拌した。反応液を放冷し、3, 4-メチレンジオキシベンジルアミン2.1ml、4-ジメチルアミノピリジン0.19g を加え、室温で1時間攪拌した。氷水を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；n-ヘキサン：酢酸エチル=1：1→1：2）で精製した。エタノールから再結晶し、標記化合物870mg を白色針状晶として得た。（収率14%）

・融点 163～166℃

・MASS (FAB) 396 (MH<sup>+</sup>)

・元素分析値

計算値	C (%)	H (%)	N (%)
	63.72	4.58	10.62
実測値	C (%)	H (%)	N (%)
	63.79	4.57	10.62

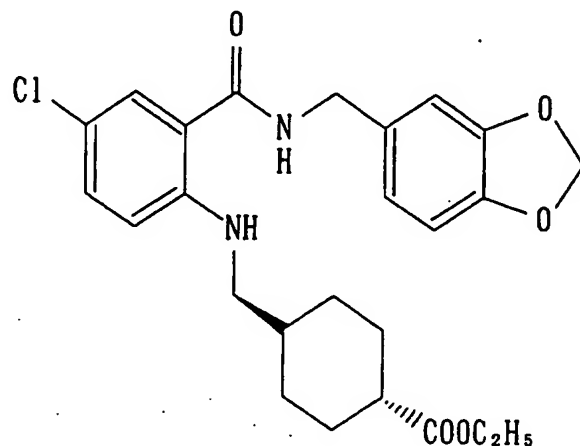
・NMR (400MHz,  $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>)

4.43(d, J=5.9Hz, 2H) 4.51(d, J=5.7Hz, 2H) 5.97(s, 2H) 6.40(m, 1H)  
 6.40(d, J=9.0Hz, 1H) 6.79(dd, J=0.5, 7.9Hz, 1H)  
 6.82(dd, J=1.5, 7.9Hz, 1H) 6.85(dd, J=0.5, 1.5Hz, 1H)  
 7.15(dd, J=2.4, 9.0Hz, 1H) 7.24～7.27(m, 2H) 7.33(d, J=2.4Hz, 1H)  
 8.21(t, J=5.9Hz, 1H) 8.52～8.55(m, 2H)

#### 実施例 3 4

5-クロロ-2-[ [トランス-4-(エトキシカルボニル) シクロヘキシル]

メチル] アミノ-N-(3, 4-メチレンジオキシベンジル) ベンツアミド



淡黄色粉末を得た。(収率11%)

・融点 128～129℃ (淡黄色針状 aq EtOH)

・NMR (400MHz,  $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>)

0.98～1.11(m, 2H) 1.25(t, J=7.1Hz, 3H) 1.38～1.51(m, 2H) 1.63(m, 1H)

1.90～1.99(m, 2H) 1.99～2.06(m, 2H) 2.25(m, 1H) 2.95～3.02(m, 2H)

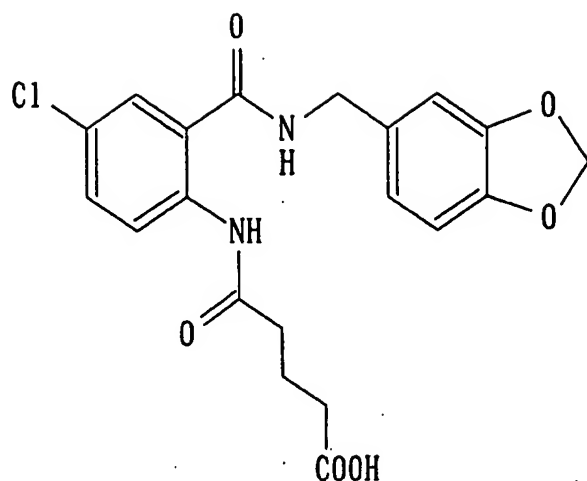
4.12(q, J=7.1Hz, 2H) 4.48(q, J=5.7Hz, 2H) 5.96(s, 2H) 6.21(brt, 1H)

6.60(d, J=9.0Hz, 1H) 6.76～6.82(m, 2H) 6.83(m, 1H)

7.21(dd, J=2.6, 9.0Hz, 1H) 7.26(d, J=2.6Hz, 1H) 7.65(br, t, 1H)

実施例 35

2-[(4-カルボキシブチル)アミノ]-5-クロロ-N-(3, 4-メチレンジオキシベンジル) ベンツアミド



2-アミノ-5-クロロ-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ベンツアミド1.0gをピリジン10mlに溶解し、無水グルタル酸0.41gを加え、室温で20時間攪拌した。反応液を濃縮し、酢酸エチルを加え、1N-水酸化ナトリウムで抽出した。水層を濃塩酸で約pH2とし、析出物を濾取した。含水エタノールから再結晶し標記化合物500mgを白色粉末として得た。(収率36%)

・融点 154~155°C (aq EtOH)

・MASS (FAB) 419 (MH<sup>+</sup>)

・元素分析値

計算値	C (%)	H (%)	N (%)
	57.35	4.57	6.69
実測値	C (%)	H (%)	N (%)
	57.17	4.56	6.64

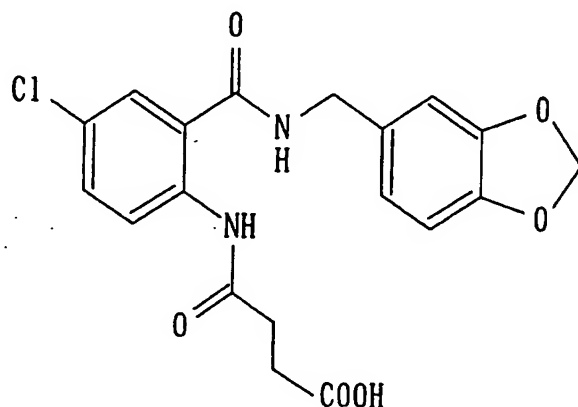
・NMR (400MHz,  $\delta$ , DMSO-d<sub>6</sub>)

1.80(dt, J=7.3, 7.5Hz, 2H) 2.28(t, J=7.3Hz, 2H) 2.38(t, J=7.5Hz, 2H)  
 4.37(d, J=5.9Hz, 2H) 5.99(s, 2H) 6.82(dd, J=1.6, 7.9Hz, 1H)  
 6.87(dd, J=0.4, 7.9Hz, 1H) 6.93(dd, J=0.4, 1.6Hz, 1H)  
 7.55(dd, J=2.6, 9.0Hz, 1H) 7.82(d, J=2.6Hz, 1H) 8.38(d, J=9.0Hz, 1H)

9.30(t, J=5.9Hz, 1H) 11.17(s, 1H)

### 実施例 3 6

2-[(3-カルボキシプロピオニル)アミノ]-5-クロロ-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ベンツアミド



白色針状晶として得た。(収率38%)

- ・融点 217~220℃ (EtOH)
- ・MASS (FAB) 405 (MH<sup>+</sup>)

#### ・元素分析値

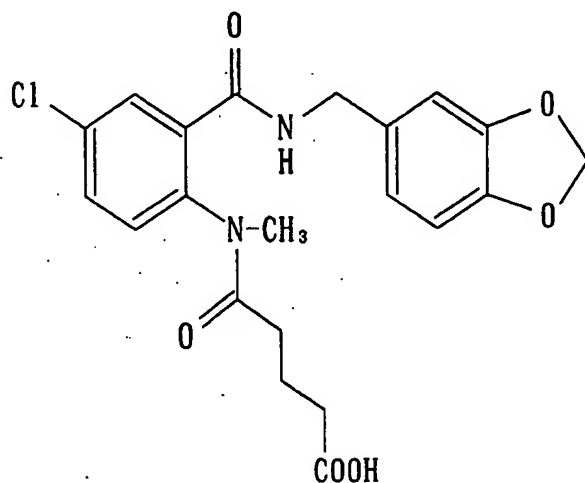
計算値	C (%)	H (%)	N (%)
	56.37	4.23	6.92
実測値	C (%)	H (%)	N (%)
	56.24	4.25	6.88

#### ・NMR (400MHz, δ, DMSO-d<sub>6</sub>)

2.48~2.60(m, 4H) 4.38(d, J=5.9Hz, 2H) 5.99(s, 2H)  
 6.82(ddd, J=0.4, 1.7, 7.9Hz, 1H) 6.87(dd, J=1.7, 7.9Hz, 1H)  
 6.93(dd, J=0.4, 1.7Hz, 1H) 7.55(dd, J=2.4, 9.0Hz, 1H) 7.83(d, J=2.4Hz, 1H)  
 8.38(d, J=9.0Hz, 1H) 9.31(t, J=5.9Hz, 1H) 11.24(s, 1H)

実施例 3 7

2 - [N - (4 - カルボキシブチリル) - N - メチル] アミノ - 5 - クロロ -  
N' - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル) ベンツアミド



白色アモルファスを得た。(収率39%)

・MASS (FAB) 433 (MH<sup>+</sup>)

・NMR (400MHz,  $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>)

1.75~1.86(m, 2H) 1.99~2.48(m, 4H) 3.15, 3.22(s, 計3H)

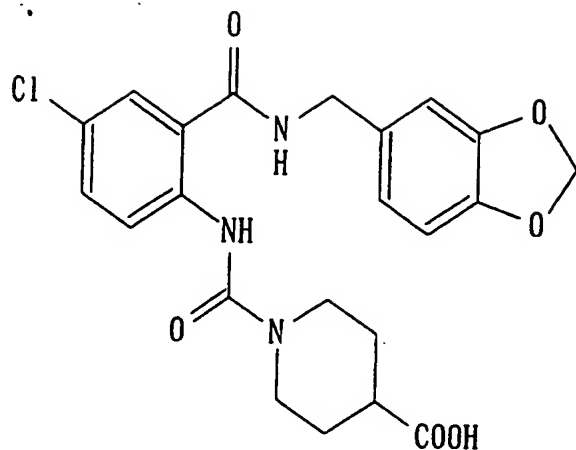
4.41(dd, J=5.7, 14.5Hz, 1H) 4.46(dd, J=5.7, 14.5Hz, 1H) 5.94(s, 2H)

6.69, 7.04(m, 計1H) 6.73 ~ 6.82(m, 3H) 7.05, 7.12(d, J  $\approx$  8.4Hz, 計1H)

7.40, 7.44(dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H) 7.47, 7.60(d, J=2.4Hz, 1H)

実施例 3 8

1 - [ [4 - クロロ - 2 - [ (3, 4 - メチレンジオキシベンジル) カルバモ  
イル] フェニル] カルバモイル] ピペリジン - 4 - カルボン酸



1-[[4-クロロ-2-[(3,4-メチレンジオキシベンジル)カルバモイル]フェニル]カルバモイル]ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル 10.09gにエタノール100ml、テトラヒドロフラン100ml、1N-水酸化ナトリウム水溶液65mlを加え、室温で2時間攪拌した。水100mlを加え、反応液を濃縮した。水と酢酸エチルを加え、水層を分離した。有機層を1N-水酸化ナトリウム水溶液で抽出し、先程の水層と合し、濃塩酸で約pH2とした。析出物を炉取し、含水エタノールから再結晶し、標記化合物6.84gを白色針状晶として得た。(収率72%)

- ・融点 263~264°C (EtOH)
- ・MASS (FAB) 460 (MH<sup>+</sup>)
- ・元素分析値

計算値	C (%)	H (%)	N (%)
	57.46	4.82	9.14
実測値	C (%)	H (%)	N (%)
	57.39	4.73	9.09

- ・NMR (400MHz,  $\delta$ , DMSO-d<sub>6</sub>)

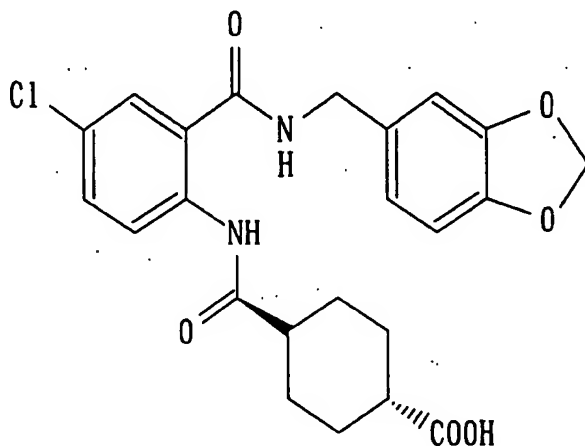
1.46(m, 2H) 1.86(m, 2H) 2.49(m, 1H) 2.98(m, 2H) 3.91(m, 2H)



4.38(d, J=5.7Hz, 2H) 5.98(s, 2H) 6.81(dd, J=1.5, 8.1Hz, 1H)  
 6.86(d, J=8.1Hz, 1H) 6.91(d, J=1.5Hz, 1H) 7.49(dd, J=2.6, 9.0Hz, 1H)  
 7.82(d, J=2.6Hz, 1H) 8.31(d, J=9.0Hz, 1H) 9.35(t, J=5.7Hz) 11.06(s, 1H)

### 実施例 3 9

2 - (トランス-4 -カルボキシシクロヘキサンカルボニル) アミノ-5 -クロロ-N - (3, 4 -メチレンジオキシベンジル) ベンツアミド



5 -クロロ-2 - [トランス-4 - (エトキシカルボニル) シクロヘキサンカルボニル] アミノ-N - (3, 4 -メチレンジオキシベンジル) ベンツアミド  
 10.0g にエタノール100ml、テトラヒドロフラン100ml、1 N -水酸化ナトリウム水溶液65mlを加え、室温で8時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を水にとかし、逆層シリカゲルクロマトグラフィー（溶媒；水→30%含水メタノール）で精製した。フラクションを合し、濃縮しメタノールを留去した。1 N -塩酸で酸性とし析出物を濾取した。含水エタノールから再結晶し、標記化合物7.10g を白色針状晶として得た。（収率75%）

- ・融点 228～230℃ (EtOH)
- ・MASS (FAB) 459 (MH<sup>+</sup>)

## ・ 元素分析値

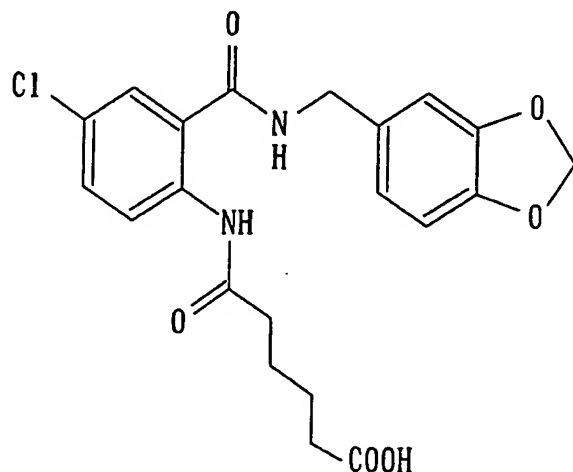
計算値	C (%)	H (%)	N (%)
	60.20	5.05	6.10
実測値	C (%)	H (%)	N (%)
	59.95	5.11	6.08

・ NMR (400 MHz,  $\delta$ , DMSO- $d_6$ )

1.31~1.48(m, 4H) 1.87~2.03(m, 4H) 2.13~2.29(m, 2H)  
 4.38(d, J=5.7Hz, 2H) 5.99(s, 2H) 6.82(dd, J=1.6, 7.9Hz, 1H)  
 6.87(d, J=7.9Hz, 1H) 6.93(d, J=1.6Hz, 1H) 7.54(dd, J=2.6, 9.0Hz, 1H)  
 7.83(d, J=2.6Hz, 1H) 8.40(d, J=9.0Hz, 1H) 9.32(t, J=5.7Hz, 1H)  
 11.19(s, 1H)

実施例 40

2-(5-カルボキシパレリル)アミノ-5-クロロ-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ベンツアミド



白色針状晶として得た。(収率30%)

・ 融点 197~199°C (EtOH)

・ MASS (FAB) 433 (MH<sup>+</sup>)

## ・ 元素分析値

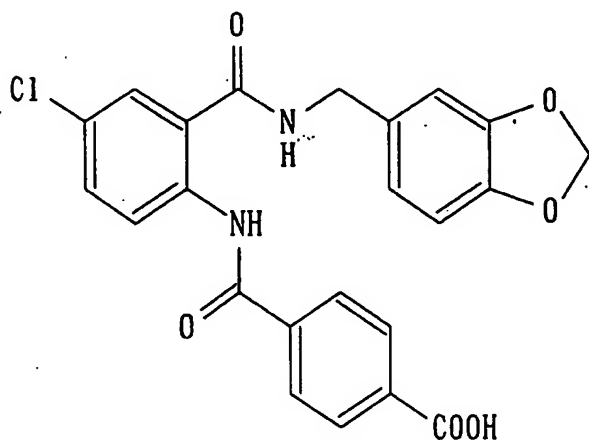
計算値	C (%)	H (%)	N (%)
	58.27	4.89	6.47
実測値	C (%)	H (%)	N (%)
	58.03	4.96	6.38

・ NMR (400 MHz,  $\delta$ , DMSO- $d_6$ )

1.49~1.63(m, 4H) 2.23(t, J=7.3Hz, 2H) 2.34(t, J=6.8Hz, 2H)  
 4.37(d, J=5.7Hz, 2H) 5.99(s, 2H) 6.82(dd, J=1.6, 7.9Hz, 1H)  
 6.87(dd, J=0.4, 7.9Hz, 1H) 6.93(dd, J=0.4, 1.6Hz, 1H)  
 7.55(dd, J=2.6, 9.0Hz, 1H) 7.82(d, J=2.6Hz, 1H) 8.39(d, J=9.0Hz, 1H)  
 9.30(t, J=5.7Hz, 1H) 11.15(s, 1H)

実施例 4 1

2 - (4 - カルボキシベンゾイル) アミノ - 5 - クロロ - N - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル) ベンツアミド



白色針状晶として得た。(収率74%)

・ 融点 260~262℃ (エタノール水)

・ MASS (FAB) 453 (MH<sup>+</sup>)

## ・ 元素分析値

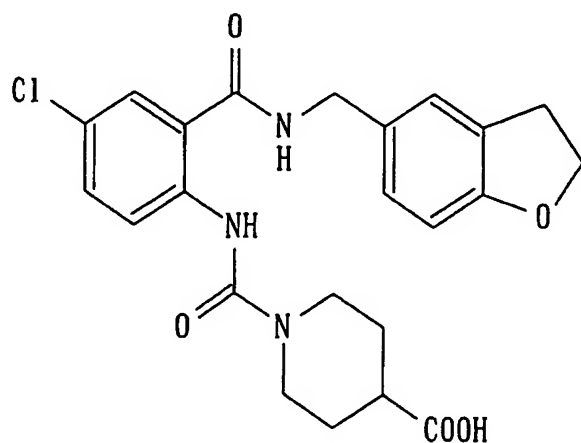
計算値	C (%)	H (%)	N (%)
	61.00	3.78	6.19
実測値	C (%)	H (%)	N (%)
	60.83	3.98	6.09

・ NMR (400 MHz,  $\delta$ , DMSO- $d_6$ )

4.42(d, J=5.7Hz, 2H) 5.98(s, 2H) 6.83(dd, J=1.5, 7.9Hz, 1H)  
 6.86(dd, J=0.5, 7.9Hz, 1H) 6.95(dd, J=0.5, 1.5Hz, 1H)  
 7.66(dd, J=2.4, 9.0Hz, 1H) 7.97(d, J=2.4Hz, 1H)  
 7.98~8.03(m, 2H) 8.09~8.15(m, 2H) 8.62(d, J=9.0Hz, 1H)  
 9.47(t, J=5.7Hz, 1H) 12.50(s, 1H)

実施例 4 2

1 - [ [ 4 - クロロ - 2 - [ [ ( 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル )  
メチル ] カルバモイル ] フェニル ] カルバモイル ] ピペジリン - 4 - カルボン酸



白色針状晶として得た。(収率26%)

・融点 258~259℃ (aq EtOH)

・MASS (FAB) 458 (MH<sup>+</sup>)

## ・ 元素分析値

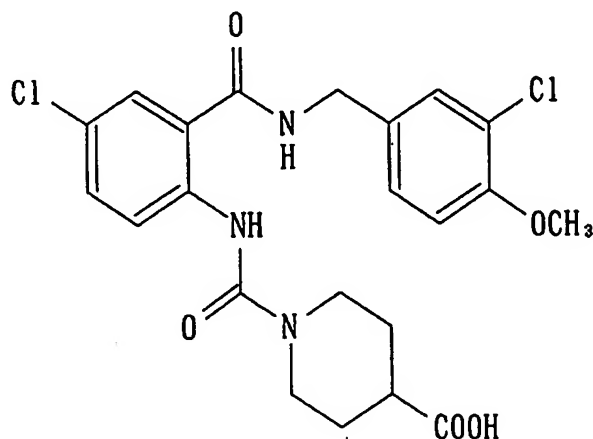
計算値	C (%)	H (%)	N (%)
	60.33	5.28	9.18
実測値	C (%)	H (%)	N (%)
	60.18	5.25	9.16

・ NMR (400 MHz,  $\delta$ , DMSO- $d_6$ )

1.47(m, 2H) 1.86(m, 2H) 2.47(m, 1H) 2.99(m, 2H) 3.15(t, J=8.8Hz, 2H)  
 3.91(m, 2H) 4.38(d, J=5.9Hz, 2H) 4.50(t, J=8.8Hz, 2H)  
 6.70(d, J=8.2Hz, 1H) 7.05(dd, J=1.8, 8.2Hz, 1H) 7.20(d, J=1.8Hz, 1H)  
 7.48(dd, J=2.6, 9.2Hz, 1H) 7.82(d, J=2.6Hz, 1H) 8.32(d, J=9.2Hz, 1H)  
 9.34(t, J=5.9Hz, 1H) 11.12(s, 1H)

実施例 4 3

1 - [ [ 4 - クロロ - 2 - ( 3 - クロロ - 4 - メトキシベンジル ) カルバモイル  
ル ] フェニル ] カルバモイル ] ピペジリン - 4 - カルボン酸



白色針状晶として得た。(収率63%)

・融点 288~291°C (aq EtOH)

・MASS (FAB) 480 (MH<sup>+</sup>)

## ・ 元素分析値

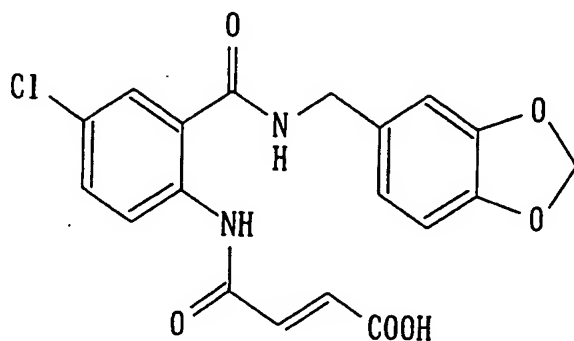
計算値	C (%)	H (%)	N (%)
	55.01	4.83	8.75
実測値	C (%)	H (%)	N (%)
	54.80	4.81	8.64

・ NMR (400 MHz,  $\delta$ , DMSO- $d_6$ )

1.47(m, 2H) 1.86(m, 2H) 2.46(m, 1H) 2.99(m, 2H) 3.83(s, 3H)  
 3.91(m, 2H) 4.40(d, J=5.7Hz, 2H) 7.11(d, J=8.6Hz, 1H)  
 7.28(dd, J=2.0, 8.6Hz, 1H) 7.40(d, J=2.0Hz, 1H)  
 7.49(dd, J=2.6, 9.0Hz, 1H) 7.82(d, J=2.6Hz, 1H) 8.31(d, J=9.0Hz, 1H)  
 9.37(t, J=5.7Hz) 11.02(s, 1H)

実施例 4 4

2 - (3 - カルボキシアクリロイル) アミノ - 5 - クロロ - N - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル) ベンツアミド



白色針状晶として得た。(収率 9 %)

- ・ 融点 256 ~ 258 (分解) °C (エタノール)
- ・ MASS (FAB) 403 (MH<sup>+</sup>)

## ・ 元素分析値

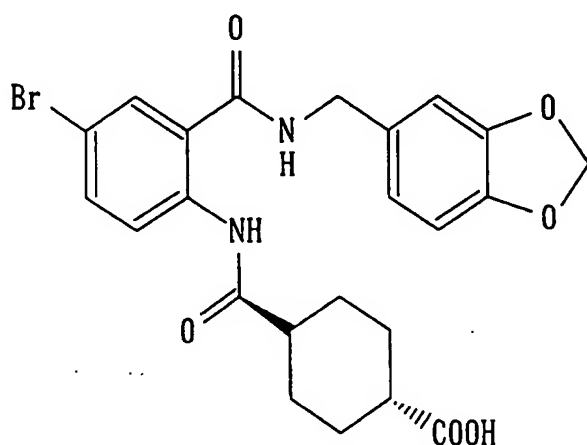
計算値	C (%)	H (%)	N (%)
	56.66	3.75	6.95
実測値	C (%)	H (%)	N (%)
	56.17	3.68	6.75

・ NMR (400 MHz,  $\delta$ , DMSO- $d_6$ )

4.38(d, J=5.7Hz, 2H) 5.98(s, 2H) 6.64(d, J=15.4Hz, 1H)  
 6.82(dd, J=1.5, 7.9Hz, 1H) 6.86(d, J=7.9Hz, 1H) 6.93(d, J=1.5Hz, 1H)  
 7.00(d, J=15.4Hz, 1H) 7.60(dd, J=2.4, 8.8Hz, 1H) 7.83(d, J=2.4Hz, 1H)  
 8.29(d, J=8.8Hz, 1H) 9.29(t, J=5.7Hz, 1H) 11.49(s, 1H)

実施例 4 5

5-ブロモ-2-(トランス-4-カルボキシシクロヘキサンカルボニル)ア  
 ミノ-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ベンツアミド



白色針状晶として得た。(収率74%)

・ 融点 236~238℃ (白色針状 エタノール水より)

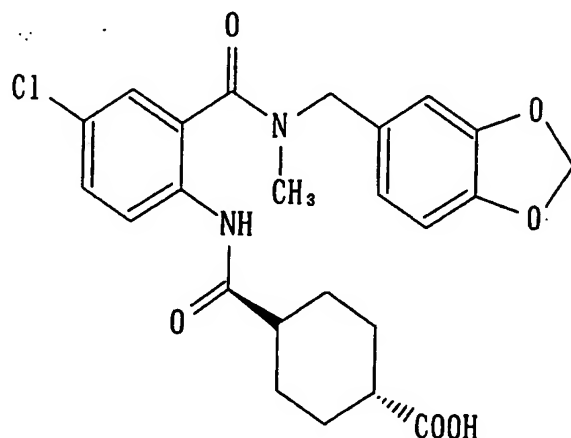
・ NMR (400 MHz,  $\delta$ , DMSO- $d_6$ )

1.31~1.47(m, 4H) 1.85~2.03(m, 4H) 2.14~2.30(m, 2H)

4.38(d, J=5.9Hz, 2H) 5.99(s, 2H) 6.81(dd, J=1.5, 7.9Hz, 1H)  
 6.87(d, J=7.9Hz, 1H) 6.93(d, J=1.5Hz, 1H) 7.67(dd, J=2.4, 9.0Hz, 1H)  
 7.94(d, J=2.4Hz, 1H) 8.35(d, J=9.0Hz, 1H) 9.33(t, J=5.9Hz, 1H)  
 11.20(s, 1H) 12.09(br, 1H)

#### 実施例 4 6

2-(トランス-4-カルボキシシクロヘキサンカルボニル)アミノ-5-クロロ-N-メチル-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ベンツアミド



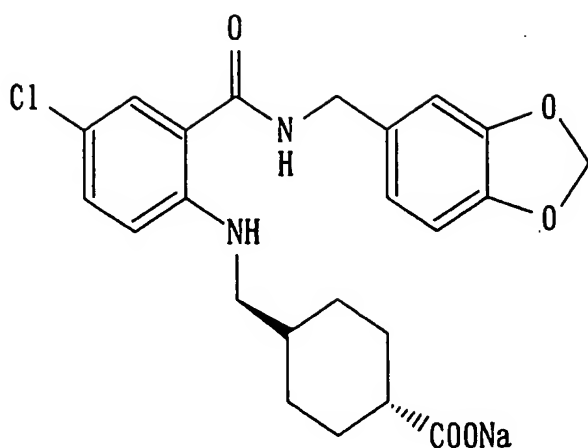
白色プリズム晶として得た。(収率78%)

- ・融点 202~204℃ (白色プリズム エタノール水より)
- ・NMR (400MHz,  $\delta$ , DMSO- $d_6$ )
  - 1.24~1.50(m, 4H) 1.66~2.01(m, 4H) 2.10~2.42(m, 2H)
  - 2.67, 2.83(s, 計3H) 4.22, 4.51(s, 計2H) 6.00, 6.01(s, 計2H)
  - 6.62~6.67, 6.80~6.89(m, 計2H) 6.77, 7.02(s, 計1H)
  - 7.35~7.57(m, 3H) 9.57, 9.62(s, 計1H) 12.08(br, 1H)

#### 実施例 4 7

トランス-4-[4-クロロ-2-(3,4-メチレンジオキシベンジル)カルバモイル]フェニル]アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸ナトリウム塩





5-クロロ-2-[[トランス-4-(エトキシカルボニル)シクロヘキシル]メチル]アミノ-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ベンツアミド800mgにエタノール7ml、テトラヒドロフラン7ml、1N-水酸化ナトリウム水溶液7mlを加え室温で17時間攪拌した。

反応液を濃縮し、逆層シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；水→40%メタノール）で精製した。フラクションを合し、濃縮乾固した。得られた固体を2-プロパノールで洗浄し標記化合物780mgを微黄色粉末として得た。（収率98%）

・融点 266～271℃（分解）℃

・MASS (FAB) 489 ((M+Na)<sup>+</sup>), 467 (MH<sup>+</sup>)

・NMR (400MHz,  $\delta$ , DMSO-d<sub>6</sub>)

0.85～1.00(m, 2H) 1.13～1.28(m, 2H) 1.44(m, 1H) 1.69～1.80(m, 2H)

1.80～1.92(m, 2H) 2.85～2.97(m, 2H) 4.32(d, J=5.5Hz, 2H) 5.98(s, 2H)

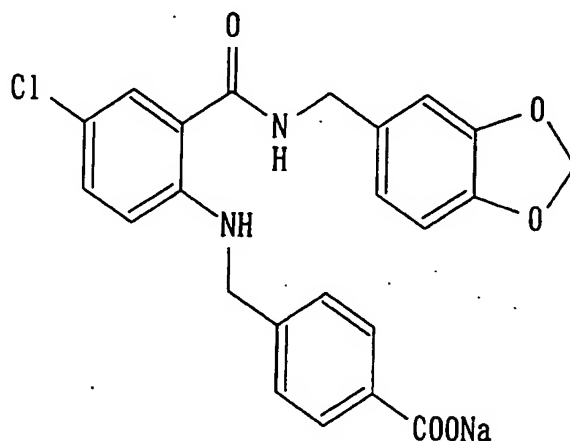
6.67(d, J=9.3Hz, 1H) 6.78(dd, J=1.5, 7.8Hz, 1H) 6.85(d, J=7.8Hz, 1H)

6.88(d, J=1.5Hz, 1H) 7.26(dd, J=2.4, 9.3Hz, 1H) 7.66(d, J=2.4Hz, 1H)

7.97(t, J=5.5Hz, 1H) 9.03(t, J=5.7Hz, 1H)

実施例 4 8

4 - [ [ 4 - クロロ - 2 - ( 3 , 4 - メチレンジオキシベンジル ) カルバモイル ] フェニル ] アミノメチル安息香酸ナトリウム塩

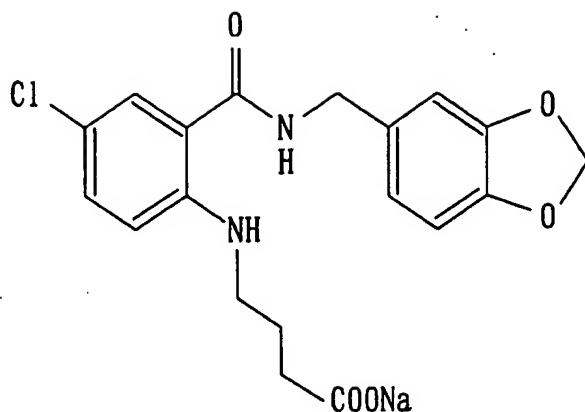


微黄色粉末として得た。(収率88%)

- ・融点 > 300℃
- ・MASS (FAB) 461 (MH<sup>+</sup>), 483 ((M+Na)<sup>+</sup>)
- ・NMR (400MHz,  $\delta$ , DMSO-d<sub>6</sub>)
  - 4.33(d, J=5.7Hz, 2H) 4.36(d, J=5.5Hz, 2H) 5.99(s, 2H)
  - 6.63(d, J=9.0Hz, 1H) 6.80(dd, J=1.5, 7.9Hz, 1H) 6.88(d, J=7.9Hz, 1H)
  - 6.90(d, J=1.5Hz, 1H) 7.20(d, J=8.1Hz, 2H) 7.23(dd, J=2.6, 8.1Hz, 1H)
  - 7.67(d, J=2.6Hz, 1H) 7.81(d, J=8.1Hz, 2H) 8.29(t, J=5.7Hz, 1H)
  - 9.03(t, J=5.5Hz, 1H)

実施例 4 9

4 - [ [ 4 - クロロ - 2 - ( 3 , 4 - メチレンジオキシベンジル ) カルバモイル ] フェニル ] アミノ酪酸ナトリウム塩



微黄色粉末として得た。(収率35%)

・MASS (FAB) 435 (MH+Na<sup>+</sup>)

・NMR (400MHz,  $\delta$ , DMSO-d<sub>6</sub>)

1.71(m, 2H) 1.98(m, 2H) 3.06(m, 2H) 4.32(d, J=4.4Hz, 2H) 5.98(s, 2H)

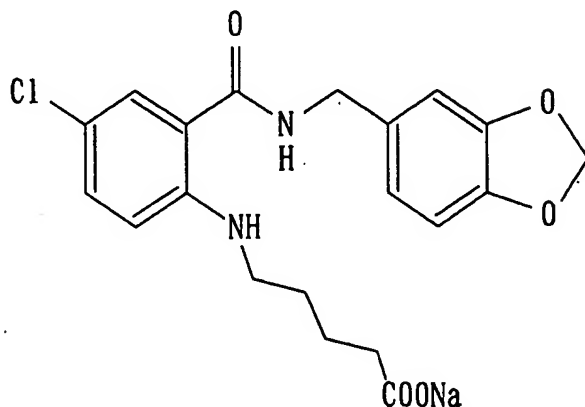
6.72(d, J=9.0Hz, 1H) 6.79(dd, J=1.1, 7.9Hz, 1H) 6.85(d, J=7.9Hz, 1H)

6.89(d, J=1.1Hz, 1H) 7.25(dd, J=2.4, 9.0Hz, 1H) 7.64(d, J=2.4Hz, 1H)

7.86(t, J=4.4Hz, 1H) 9.00(t, J=5.5Hz)

#### 実施例 50

5 - [ [ 4 - クロロ - 2 - ( 3 , 4 - メチレンジオキシベンジル ) カルバモイル ] フェニル ] アミノ吉草酸ナトリウム塩



微黄色粉末として得た。(収率41%)

・MASS (FAB) 449 ((M+Na)<sup>+</sup>)

・NMR (400MHz,  $\delta$ , DMSO-d<sub>6</sub>)

1.48~1.60(m, 4H) 1.88~1.98(m, 2H) 2.99~3.08(m, 2H)

4.32(d, J=5.3Hz, 2H) 5.97(s, 2H) 6.66(d, J=9.0Hz, 1H)

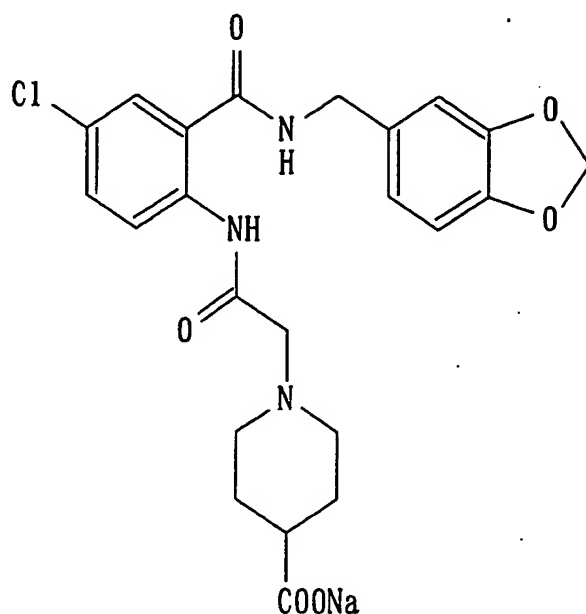
6.79(dd, J=1.5, 7.9Hz, 1H) 6.85(d, J=7.9Hz) 6.89(d, J=1.5Hz, 1H)

7.27(dd, J=2.4, 9.0Hz) 7.67(d, J=2.4Hz, 1H) 7.87(t, J=5.3Hz, 1H)

9.04(t, J=5.3Hz, 1H)

#### 実施例 5 1

1 - [ [ [ 4 - クロロ - 2 - ( 3 , 4 - メチレンジオキシベンジル ) カルバモイル ] フェニル ] カルバモイルメチル ] ピペリジン - 4 - カルボン酸ナトリウム



塩白色粉末として得た。(収率76%)

・融点 244~249 (分解) °C

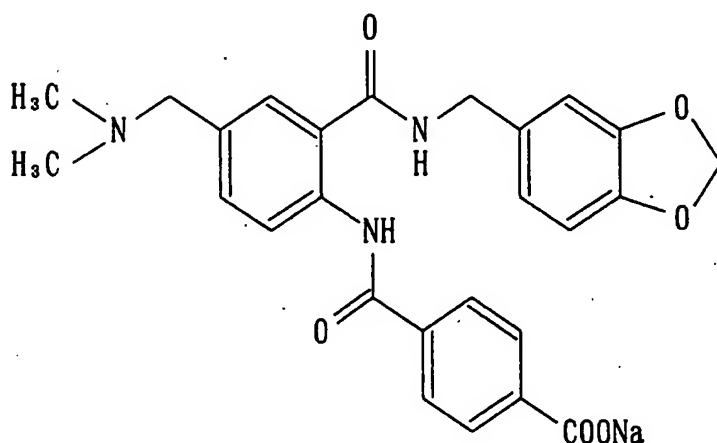
・MASS (FAB) 518 ((M+Na)<sup>+</sup>), 496 (MH<sup>+</sup>)

・NMR (400MHz,  $\delta$ , DMSO-d<sub>6</sub>)

1.68~1.85(m, 4H) 2.05~2.16(m, 2H) 2.67~2.77(m, 2H)  
 3.01(s, 2H) 3.42(br, 1H) 4.38(br, s, 2h) 5.98(s, 2H)  
 6.85(dd, J=1.3, 8.1Hz, 1H) 6.87(dd, J=0.7, 8.1Hz, 1H)  
 6.93(d, J=0.7Hz, 1H) 7.52(dd, J=2.6, 9.0Hz, 1H) 7.74(d, J=2.6Hz, 1H)  
 8.48(d, J=9.0Hz, 1H) 9.38(br, 1H) 11.59(br, 1H)

### 実施例 5 2

4 - [ [ [ 4 - ジメチルアミノメチル - 2 - ( 3 , 4 - メチレンジオキシベン  
ジル ) カルバモイル ] フェニル ] カルバモイル ] 安息香酸ナトリウム塩



白色粉末として得た。(収率48%)

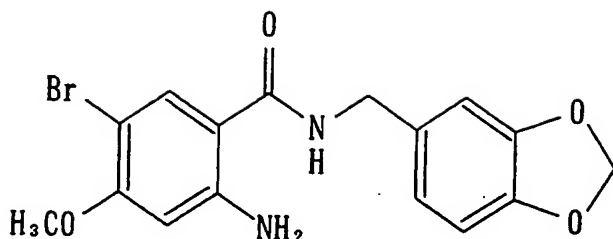
・融点 280 (分解) °C

・NMR (400MHz,  $\delta$ , DMSO- $d_6$ )

2.16(s, 6H) 3.38(s, 2H) 4.33(d, J=4.9Hz, 2H) 5.98(s, 2H)  
 6.82~6.88(m, 2H) 6.95(s, 1H) 7.48(dd, J=0.5, 8.4Hz, 1H)  
 7.92(d, J=0.5Hz, 1H) 7.82(d, J=8.1Hz, 2H) 7.99(d, J=8.1Hz, 1H)  
 8.59(d, J=8.4Hz, 1H) 9.45(br, 1H) 12.42(s, 1H)

### 実施例 5 3

2-アミノ-5- ブロモ-4- メトキシ-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル) ベンツ

アミド

2-アミノ-5-ブロモ-4-メトキシ安息香酸1.50g、ピペロニルアミン0.84ml、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩1.29g、1-ヒドロキシベンツトリアゾール0.91g、トリエチルアミン0.93mlをN,N-ジメチルホルムアミド20mlに加え、室温で20時間攪拌した。反応液に水を加え析出物を濾取した。表記化合物2.19gを微橙色粉末として得た。(収率100%)

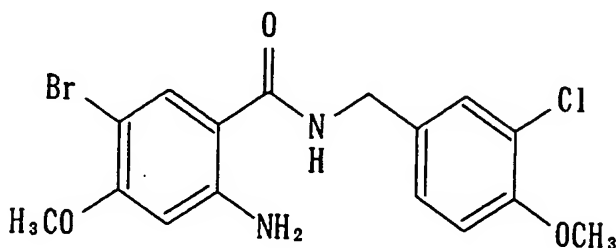
融点 143-144 °C

MASS 378(M<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 3.85 (3H, s), 4.46 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.81 (2H, s), 5.95 (2H, s), 6.15 (1H, s), 6.15 (1H, m), 6.77 (1H, dd, J = 7.9, 0.5 Hz), 6.79 (1H, dd, J = 7.9, 2.2 Hz), 6.83 (1H, dd, J = 2.2, 0.5 Hz), 7.44 (1H, s)

実施例 54

2-アミノ-5-ブロモ-N-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-4-メトキシベンツアミド



実施例 5 3 と同様の方法で表記化合物を淡橙色粉末として得た。(収率100%)

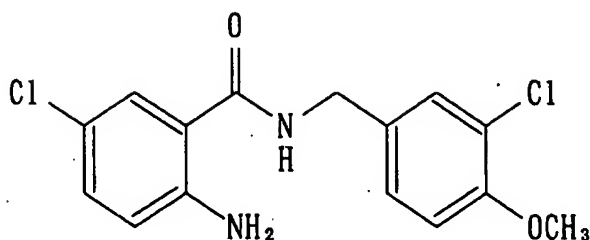
融点 146-148 °C

MASS 400(M<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 3.85 (3H, s), 3.89 (3H, s),  
4.47 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.81 (2H, s), 6.15 (1H, s),  
6.23 (1H, t, J = 5.7 Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.4 Hz),  
7.19 (1H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz), 7.34 (1H, d, J = 2.2 Hz),  
7.45 (1H, s)

#### 実施例 5 5

2-アミノ-5-クロロ-N-(3-クロロ-4-メトキシベンジル) ベンツアミド



実施例 5 3 と同様の方法で表記化合物を微黄土色粉末として得た。(収率93%)

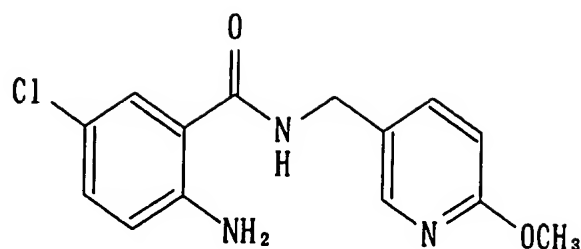
融点 176-178 °C

MASS 324(M<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 3.90 (3H, s), 4.50 (2H, d, J = 5.7 Hz),  
5.54 (2H, s), 6.28 (1H, s), 6.63 (1H, d, J = 8.8 Hz),  
6.90 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz),  
7.21 (1H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz), 7.27 (1H, d, J = 2.4 Hz),  
7.36 (1H, d, J = 2.2 Hz)

#### 実施例 5 6

2-アミノ-5-クロロ-N-[(2-メトキシ-5-ピリジル)メチル] ベンツアミド



実施例 5 3 と同様の方法で表記化合物を白色粉末として得た。(収率73%)

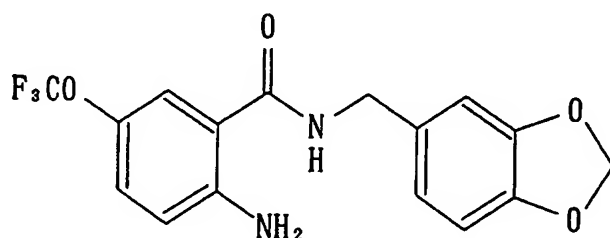
融点 156-159 °C

MASS 292(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 3.94 (3H, s), 4.52 (2H, d, J = 5.7 Hz),  
5.54 (2H, s), 6.22 (1H, s), 6.63 (1H, d, J = 8.8 Hz),  
6.75 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz),  
7.25 (1H, dd, J = 2.4 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 8.4, 2.6 Hz),  
8.14 (1H, d, J = 2.6 Hz)

#### 実施例 5 7

2-アミノ-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)-5-トリフルオロメトキシベンツ  
アミド



実施例 5 3 と同様の方法で表記化合物を微黄色粉末として得た。(収率100%)

融点 150-153 °C

MASS 354(M<sup>+</sup>)

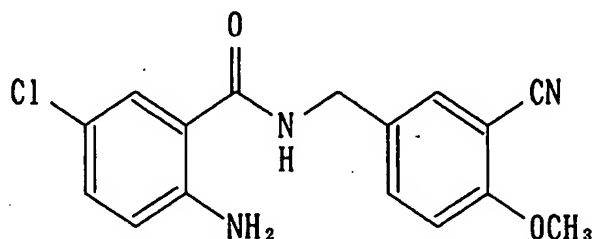
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 4.50 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.59 (2H, s),



5.96 (2H, s), 6.19 (1H, s), 6.66 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz),  
6.78 (1H, dd,  $J = 7.9, 0.5$  Hz), 6.81 (1H, dd,  $J = 7.9, 1.5$  Hz),  
6.85 (1H, dd,  $J = 1.5, 0.5$  Hz), 7.09 (1H, m),  
7.14 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz)

#### 実施例 5 8

2-アミノ-5-クロロ-N-(3-シアノ-4-メトキシベンジル) ベンツアミド



実施例 5 3 と同様の方法で表記化合物を白色粉末として得た。(収率100%)

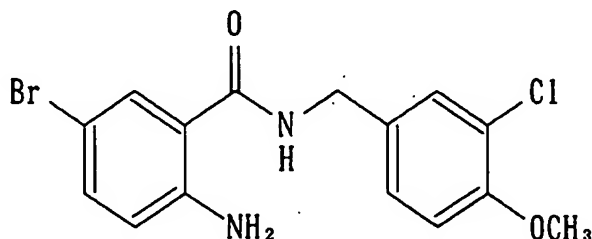
融点 174-177 °C

MASS 315(M<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ ; 3.89 (3H, s), 4.36 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz),  
6.59 (2H, s), 6.73 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz),  
7.17 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.6$  Hz), 7.22 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz),  
7.58 - 7.66 (3H, m), 8.89 (1H, t,  $J = 5.7$  Hz)

#### 実施例 5 9

2-アミノ-5-ブロモ-N-(3-クロロ-4-メトキシベンジル) ベンツアミド



実施例 5 3 と同様の方法で表記化合物を淡橙色粉末として得た。(収率98%)

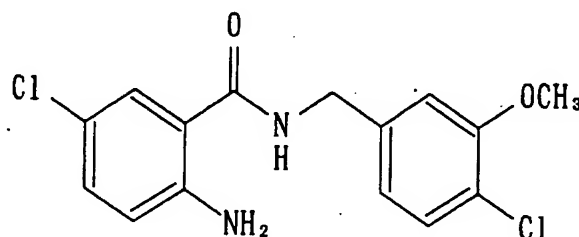
融点 168-170 °C

MASS 370(M<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 3.90 (3H, s), 4.49 (2H, d, J = 5.7 Hz),  
5.56 (2H, s), 6.30 (1H, s), 6.58 (1H, d, J = 8.8 Hz),  
6.90 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz),  
7.27 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 7.35 (1H, d, J = 2.2 Hz),  
7.40 (1H, d, J = 2.2 Hz)

#### 実施例 6 0

2-アミノ-5-クロロ-N-(4-クロロ-3-メトキシベンジル) ベンツアミド



実施例 5 3 と同様の方法で表記化合物を微黄土色粉末として得た。(収率99%)

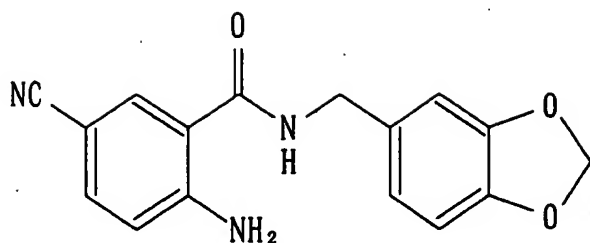
融点 162-163 °C

MASS 324(M<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 3.91 (3H, s), 4.55 (2H, d, J = 5.7 Hz),  
5.54 (2H, s), 6.31 (1H, s), 6.46 (1H, d, J = 8.8 Hz),  
6.87 (1H, dd, J = 8.1, 1.8 Hz), 6.92 (1H, d, J = 1.8 Hz),  
7.16 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.28 (1H, d, J = 2.4 Hz),  
7.34 (1H, d, J = 8.1 Hz)

#### 実施例 6 1

2-アミノ-5-シアノ-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル) ベンツアミド



実施例 1 と同様の方法で表記化合物を微黄色粉末として得た。(収率88%)

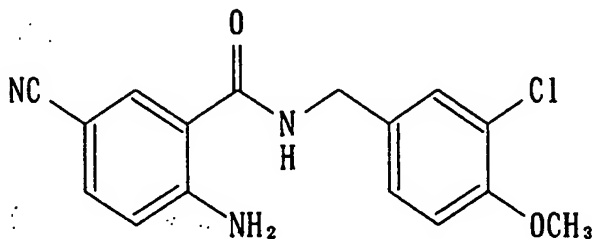
融点 163-166 °C

MASS 295(M<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 4.49 (2H, d, J = 5.5 Hz), 5.96 (2H, s),  
6.22 (1H, s), 6.40 (1H, m), 6.63 (1H, d, J = 8.6 Hz),  
6.79 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.81 (1H, dd, J = 8.1, 1.3 Hz),  
6.84 (1H, d, J = 1.3 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 8.1, 1.8 Hz),  
7.65 (1H, d, J = 1.8 Hz)

#### 実施例 62

2-アミノ-N-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-5-シアノベンツアミド



実施例 53 と同様の方法で表記化合物を淡黄色粉末として得た。(収率100%)

融点 184-186 °C

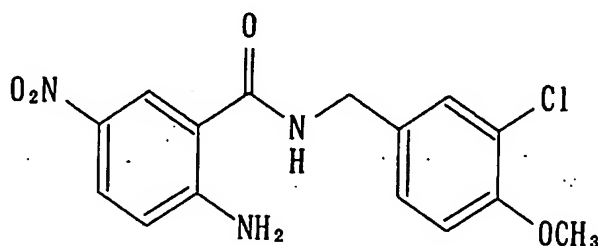
MASS 316(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 3.90 (3H, s), 4.50 (2H, d, J = 5.7 Hz),  
6.23 (2H, s), 6.47 (1H, m), 6.67 (1H, d, J = 8.6 Hz),

6.92 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.22 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.2$  Hz),  
7.37 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 7.41 (1H, dd,  $J = 8.6, 2.0$  Hz),  
7.67 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz)

### 実施例 6 3

#### 2-アミノ-N-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-5-ニトロベンツアミド



実施例 5 3 と同様の方法で表記化合物を黄色粉末として得た。(収率79%)

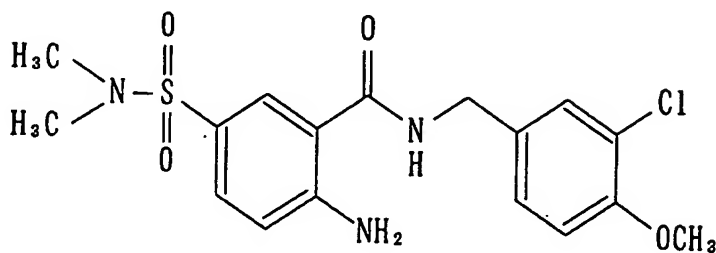
融点 194-198 °C

MASS 336(M<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ; 3.90 (3H, s), 4.53 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz),  
6.50 - 6.64 (3H, m), 6.66 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz),  
6.91 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.23 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.2$  Hz),  
7.38 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 8.08 (1H, dd,  $J = 9.2, 2.6$  Hz),  
8.34 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz)

### 実施例 6 4

#### 2-アミノ-N-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-5-ジメチルスファモイルベンツアミド



実施例 5 3 と同様の方法で表記化合物を微黄色粉末として得た。(収率93%)

融点 195-199 °C

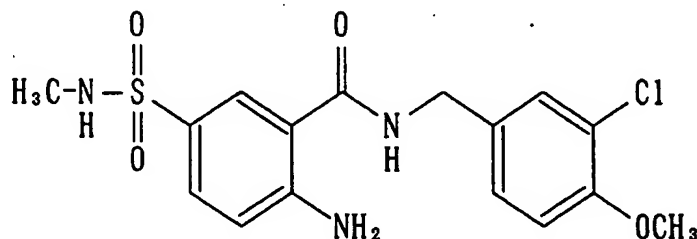
MASS 398(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ; 2.66 (6H, s), 3.89 (3H, s),  
4.51 (2H, d, J = 5.9 Hz), 6.26 (2H, s), 6.72 (1H, d, J = 8.8 Hz),  
6.89 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.89 (1H, t, J = 5.9 Hz),  
7.24 (1H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz), 7.39 (1H, d, J = 2.2 Hz),  
7.54 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.84 (1H, d, J = 2.0 Hz)

#### 実施例 6 5

2-アミノ-N-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-5-メチルスファモイルベンツア

ミド

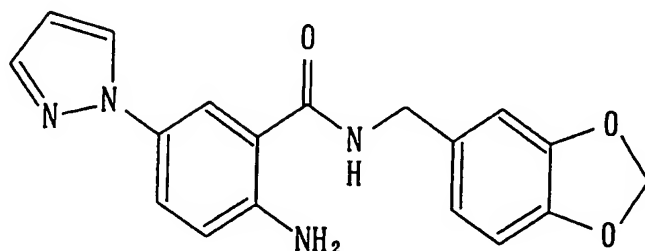


実施例 5 3 と同様の方法で表記化合物を微黄色粉末として得た。(収率78%)

融点 154-155 °C

MASS 383(M<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ; 2.57 (3H, d, J = 5.5 Hz), 3.87 (3H, s),  
4.47 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.66 (1H, q, J = 5.5 Hz), 6.26 (2H, s),  
6.68 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.86 (1H, d, J = 8.6 Hz),  
7.01 (1H, t, J = 5.9 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 8.6, 2.2 Hz),  
7.36 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.6, 2.2 Hz),  
7.93 (1H, d, J = 2.2 Hz)

実施例 6 62-アミノ-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)-5-(1-ピラゾリル) ベンツアミド

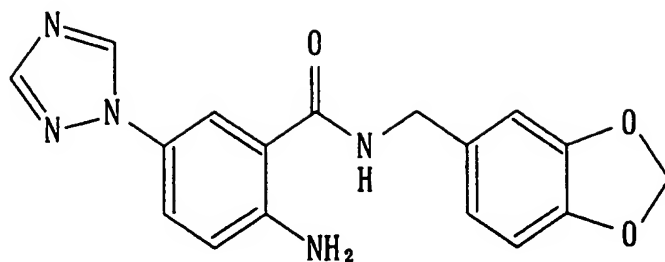
N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)-2-ニトロ-5-(1-ピラゾリル) ベンツアミド 1.80g をテトラヒドロフラン 120ml に溶解し 10%パラジウム-カーボン (含水品) 1.8g を加え室温、1 気圧で接触還元を行なった。13 時間後、触媒を濾別し、濾液を減圧下で濃縮した。得られる残渣にエーテルを加え結晶化させ、濾取した。表記化合物 1.50g を白色粉末として得た。(収率 91%)

融点 146-147 °C

MASS 336(M<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ; 4.50 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.65 (2H, s), 5.95 (2H, s), 6.42 (1H, dd, J = 2.4, 1.8 Hz), 6.75 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.77 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.81 (1H, dd, J = 8.2, 1.6 Hz), 6.85 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.65 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.69 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.76 (1H, d, J = 2.4 Hz)

実施例 6 72-アミノ-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)-5-(1,2,4-トリアゾール-1-イル) ベンツアミド



実施例 6 6 と同様の方法で表記化合物を白色粉末として得た。(収率94%)

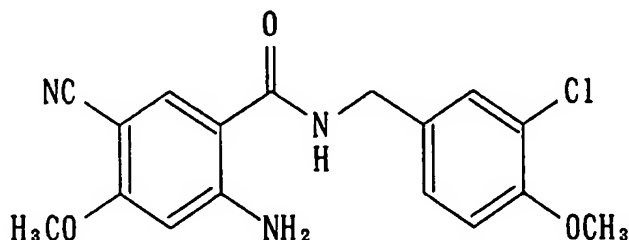
融点 163-164 °C

MASS 338(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ; 4.51 (2H, d, J = 5.5 Hz), 5.79 (2H, s),  
 5.96 (2H, s), 6.48 (1H, s), 6.78 (1H, d, J = 8.2 Hz),  
 6.78 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.81 (1H, dd, J = 8.2, 1.6 Hz),  
 6.85 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 8.9, 2.4 Hz),  
 7.62 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.03 (1H, s), 8.37 (1H, s)

#### 実施例 6 8

2-アミノ-N-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-5-シアノ-4-メトキシベンツアミド



2-アミノ-5-ブロモ-N-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-4-メトキシベンツアミド4.67g をN-メチル-2-ピロリドン10mlに溶解し、シアン化第一銅1.15g を加え、180 °Cで4 時間攪拌した。エチレンジアミン水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

溶媒を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；n-ヘキサン-酢酸エチル=3:2）で精製した。得られる固体をエーテルで洗浄し表記化合物1.58gを微黄色粉末として得た。（収率39%）

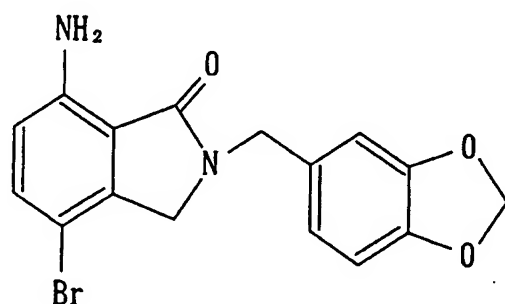
融点 184-185 °C

MASS 346(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ; 3.88 (3H, s), 3.90 (3H, s),  
4.48 (2H, d, J = 5.9 Hz), 6.08 (1H, s), 6.32 - 6.42 (3H, m),  
6.91 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz),  
7.36 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.59 (1H, s)

#### 実施例 69

##### 7-アミノ-4-ブロモ-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル) イソインドリン



7-アミノ-4-ブロモイソインドリン0.35gをN,N-ジメチルホルムアミド50mlに懸濁させ、60%水素化ナトリウム0.29gを加え、室温で45分 撹拌した。ピペロニルクロリド0.29gを加え更に、室温で4時間 撹拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N-塩酸、水、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；n-ヘキサン-酢酸エチル=3:1で精製した。得られる固体をn-ヘキサンで洗浄し表記化合物0.25gを淡黄色粉末として得た。（収率46%）



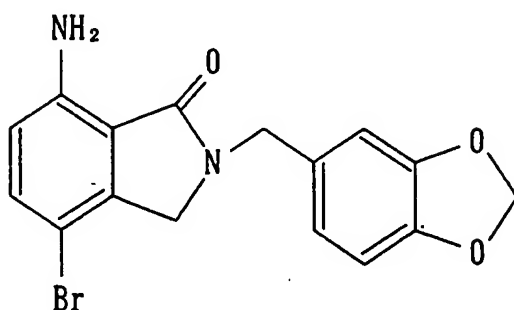
融点 151-153 °C

MASS 361(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 4.08 (2H, s), 4.63 (2H, s), 5.26 (2H, s),  
5.95 (2H, s), 6.50 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.76 - 6.79 (3H, m),  
7.28 (1H, d, J = 8.6 Hz)

### 実施例 70

8-アミノ-5-ブロモ-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)-1,2,4-テトラヒドロ  
-1-イソキノリン



実施例 69 と同様の方法で表記化合物を微黄色粉末として得た。(収率84%)

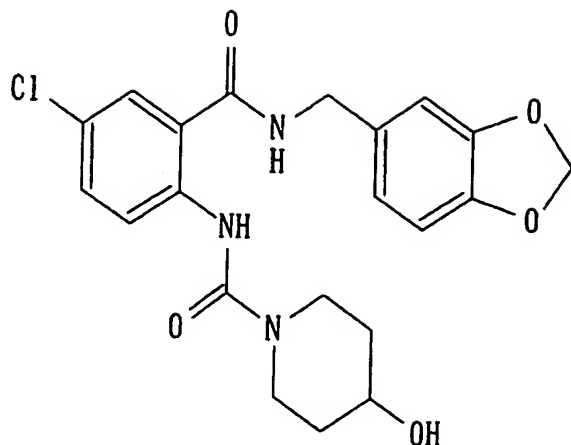
融点 151-153 °C

MASS 361(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 2.94 (2H, t, J = 6.6 Hz),  
3.40 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.63 (2H, s), 5.94 (2H, s), 6.18 (2H, s),  
6.46 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.75 (1H, dd, J = 7.9, 0.5 Hz),  
6.78 (1H, dd, J = 7.9, 1.2 Hz), 6.82 (1H, dd, J = 1.2, 0.7 Hz),  
7.30 (1H, d, J = 8.8 Hz)

### 実施例 71

1-[[4-クロロ-2-[(3,4-メチレンジオキシベンジル)カルバモイル]フェニル]  
カルバモイル]-4-ヒドロキシピペリジン



1-[(2-カルボキシ-4-クロロフェニル)カルバモイル]-4-ヒドロキシピペリジン0.5g、ピペロニルアミン0.42ml、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド 0.38g、1-ヒドロキシベンツトリアゾール0.25g、4-ジメチルアミノピリジン25mgをN,N-ジメチルホルムアミド8mlに加え、室温で61時間攪拌した。反応液に水、酢酸エチルを加え不溶物を濾別した。有機層を分離し、1N-塩酸、水、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；ジクロロメタン-メタノール=30：1）で精製した。得られる残渣をn-ヘキサン-酢酸エチルで結晶化させ、含水エタノールから再結晶した。表記化合物0.39gを白色粉末として得た。（収率53%）

融点 151-155（分解）℃

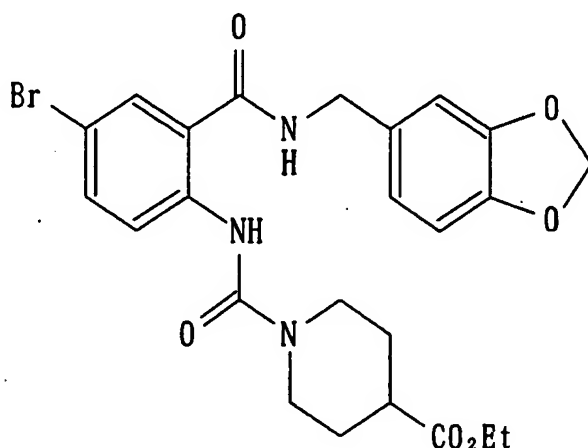
MASS 432(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; .56 (2H, m), 1.74 (1H, m), 1.95 (2H, m), 3.21 (2H, ddd, J = 13.6, 9.3, 3.3 Hz), 3.83 - 3.97 (3H, m), 4.47 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.96 (2H, s), 6.87 (1H, dd, J=7.9, 0.5 Hz), 6.81 (1H, dd, J = 7.9, 1.6 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 1.6, 0.5 Hz), 7.03 (1H, t, J = 5.7Hz), 7.25 (1H, dd, J = 9.2, 2.4 Hz),

7.33 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.21 (1H, d, J = 9.2 Hz), 10.57 (1H, s)

## 実施例 72

1-[[4-ブromo-2-[(3,4-メチレンジオキシベンジル)カルバモイル]フェニル]  
カルバモイル]ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル



1-[(4-ブromo-2-カルボキシフェニル)カルバモイル]ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル1.2g、ピペロニルアミン0.56ml、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド 0.68g、1-ヒドロキシベンツトリアゾール0.45g、4-ジメチルアミノピリジン触媒量をN,N-ジメチルホルムアミド10mlに加え、室温で20時間攪拌した。反応液に水、酢酸エチルを加え不溶物を濾別した。有機層を分離し、1N-塩酸、水、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；n-ヘキサン-酢酸エチル=2:1で精製した。得られる固体をエーテルで洗浄し表記化合物1.27gを白色粉末として得た。（収率77%）

融点 156-159 °C

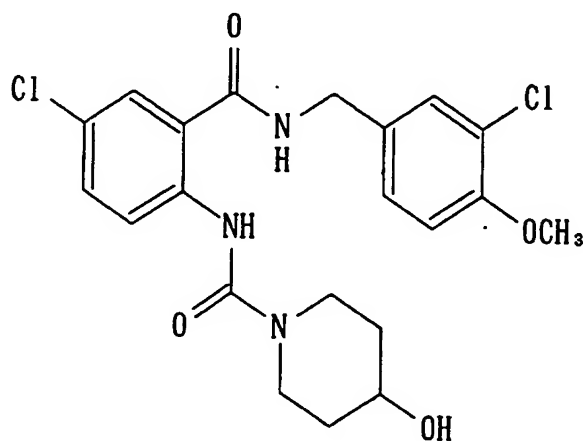
MASS 532(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.27 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.75 (2H, m), 1.99 (2H, m), 2.52 (1H, m), 3.05 (2H, m), 4.09 (2H, m),

4.16 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 4.47 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz), 5.97 (2H, s),  
 6.79 (1H, dd,  $J = 8.1, 0.5$  Hz), 6.82 (1H, dd,  $J = 8.1, 1.5$  Hz),  
 6.85 (1H, dd,  $J = 1.5, 0.5$  Hz), 6.89 (1H, t,  $J = 5.7$  Hz),  
 7.39 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.4$  Hz), 7.46 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz),  
 8.19 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 10.57 (1H, s)

### 実施例 73

1-[[4-クロロ-2-[(3-クロロ-4-メトキシベンジル)カルバモイル]フェニル]  
 カルバモイル]-4-ヒドロキシピペリジン



1-[(2-カルボキシ-4-クロロフェニル)カルバモイル]-4-ヒドロキシピペリジン0.5g、3-クロロ-4-メトキシベンジルアミン塩酸塩0.7g、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド0.38g、1-ヒドロキシベンツトリアゾール0.25g、4-ジメチルアミノピリジン25mg、トリエチルアミン0.47mlをN,N-ジメチルホルムアミド8mlに加え、室温で61時間攪拌した。反応液に水、酢酸エチルを加え不溶物を濾別した。有機層を分離し、1N-塩酸、水、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；ジクロロメタン-メタノール=30：1）で精製した。得られる残渣をn-ヘキサン-酢酸エチルで結晶化させ、含水エタノールから

再結晶した。表記化合物0.51g を白色粉末として得た。(収率66%)

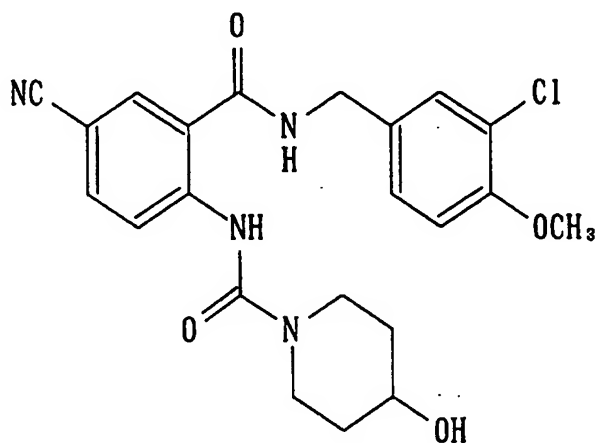
融点 173-174 (分解) °C

MASS 452(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ; 1.33 (2H, m), 1.76 (2H, m),  
3.11 (2H, ddd, J = 13., 9.5, 3.1 Hz), 3.64 - 3.78 (3H, m),  
3.84 (3H, s), 4.40 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.46 (1H, d, J = 4.2 Hz),  
7.11 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 8.6, 2.2 Hz),  
7.41 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 9.2, 2.6 Hz),  
7.82 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.32 (1H, d, J = 9.2 Hz),  
9.37 (1H, t, J = 5.7 Hz), 11.02 (1H, s)

#### 実施例 7 4

1-[[2-[(3-クロロ-4-メトキシベンジル)カルバモイル]-4-シアノフェニル]  
カルバモイル]-4-ヒドロキシピペリジン



実施例 7 3 と同様の方法で表記化合物を白色粉末として得た。(収率13%)

融点 194-196 °C

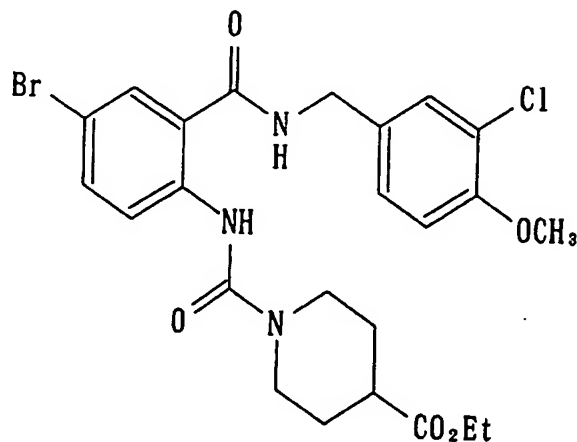
MASS 443 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ; 1.35 (2H, m), 1.77 (2H, m), 3.16 (2H, m),

3.64 - 3.80 (3H, m), 3.84 (3H, s), 4.42 (2H, d,  $J = 5.5$  Hz),  
 4.77 (1H, d,  $J = 4.2$  Hz), 7.11 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz),  
 7.29 (1H, dd,  $J = 8.9, 2.0$  Hz), 7.43 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz),  
 7.86 (1H, dd,  $J = 9.0, 1.6$  Hz), 8.24 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz),  
 8.49 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 9.42 (1H, m), 11.47 (1H, s)

# 実施例 75

1-[[4-ブromo-2-[(3-クロロ-4-メトキシベンジル)カルバモイル]フェニル]  
 カルバモイル]ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル



1-[(4-ブromo-2-カルボキシフェニル)カルバモイル]ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル1.0g、3-クロロ-4-トキシベンジルアミン塩酸塩0.78g、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド0.57g、1-ヒドロキシベンツトリアゾール0.37g、4-ジメチルアミノピリジン触媒量、トリエチルアミン0.52mlをN,N-ジメチルホルムアミド8mlに加え、室温で66時間攪拌した。反応液に水、酢酸エチルを加え不溶物を濾別した。有機層を分離し、1N-塩酸、水、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；n-ヘキサン-酢酸エチル=2:1）で精製した。得られる固体をエーテルで洗浄し表記化合物1.00g 白色粉末と

して得た。(収率72%)

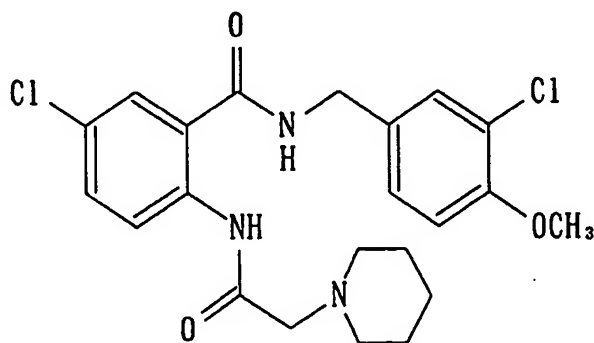
融点 172-174 °C

MASS 554(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ; 1.27 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.75 (2H, m),  
1.99 (2H, m), 2.52 (1H, m), 3.05 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.08 (2H, m),  
4.16 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.47 (2H, d, J = 5.7 Hz),  
6.92 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.22 (1H, m),  
7.22 (1H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 9.2, 2.4 Hz),  
7.41 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.4 Hz),  
8.10 (1H, d, J = 9.2 Hz), 10.53 (1H, s)

#### 実施例 76

5-クロロ-N-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-2-(ピペリジノアセタミド)ベンツアミド



5-クロロ-2-クロロアセタミド-N-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)ベンツアミド0.7g、ピペリジン0.51ml、無水炭酸カリウム0.72g、ヨウ化テトラn-ブチルアンモニウム触媒量をN,N-ジメチルホルムアミド6mlに加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で濃縮し、残渣をシリ

カゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；n-ヘキサン- 酢酸エチル=3：1 で精製した。含水エタノールから再結晶し、表記化合物0.37g を白色針状晶として得た。（収率48%）

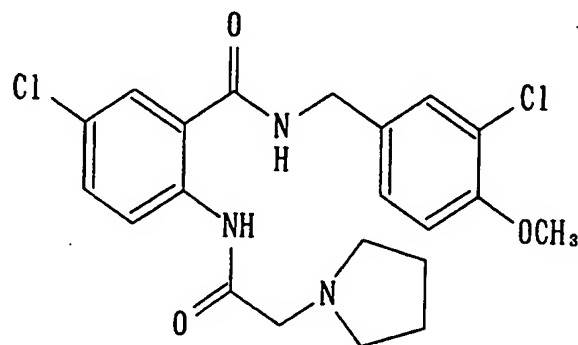
融点 126-129 °C

MASS 450(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ; 1.42 - 1.50 (2H, m), 1.66 - 1.74 (4H, m),  
2.46 - 2.56 (4H, m), 3.07 (2H, s), 3.90 (3H, s),  
4.53 (2H, d, J = 5.7 Hz), 6.62 (1H, t, J = 5.9 Hz),  
6.89 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz),  
7.32 (1H, dd, J = 9.0, 2.0 Hz), 7.36 (1H, d, J = 2.2 Hz),  
7.40 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.49 (1H, d, J = 9.0 Hz), 11.52 (1H, s)

#### 実施例 77

5-クロロ-N-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-2-(ピロリジノアセタミド)ベンツアミド



実施例 24 と同様の方法で表記化合物を微黄色プリズムとして得た。（収率86%）

融点 98-100°C

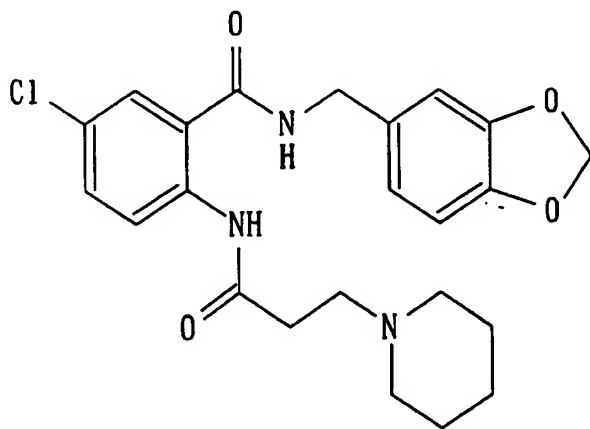
MASS 436(MH<sup>+</sup>)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.81 - 1.92 (4H, m), 2.61 - 2.72 (4H, m),  
3.28 (2H, s), 3.89 (3H, s), 4.49 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz),  
6.88 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.89 (1H, t,  $J = 5.9$  Hz),  
7.19 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.2$  Hz), 7.27 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.4$  Hz),  
7.35 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 7.41 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz),  
8.42 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 11.49 (1H, s)

### 実施例 78

5-クロロ-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)-2-(ピロリジノアセタミド)ベ  
ンツアミド



実施例 24 と同様の方法で表記化合物を微黄色 針状晶として得た。(収率60 %)

融点 136-141 °C

MASS 444( $\text{MH}^+$ )

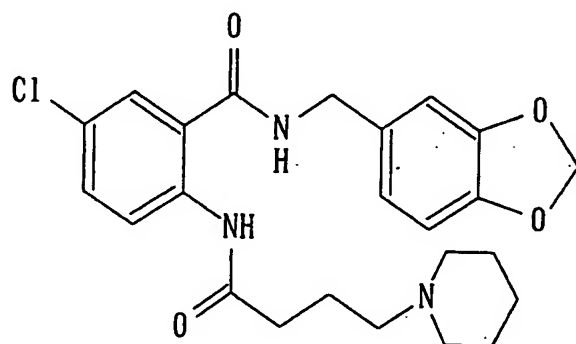
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.40 - 1.48 (2H, m), 1.56 - 1.64 (4H, m),  
2.44 (4H, s), 2.56 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 2.70 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz),  
4.48 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz), 5.97 (2H, s), 6.26 (1H, m),  
6.78 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 6.80 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 6.83 (1H, s).

7.35 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.4$  Hz), 7.40 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz),

8.31 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 11.03 (1H, s)

#### 実施例 79

5-クロロ-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)-2-(4-ピペリジノブチリルアミノ)ベンツアミド



実施例 24 と同様の方法で表記化合物を微黄色 針状晶として得た。(収率7%)

融点 121-122 °C

MASS 458(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ ; 1.37 - 1.45 (2H, m), 1.51 - 1.59 (4H, m),

1.91 (2H, quintet,  $J = 7.5$  Hz), 2.31 - 2.46 (8H, m),

4.50 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz), 5.98 (2H, s), 6.43 (1H, m),

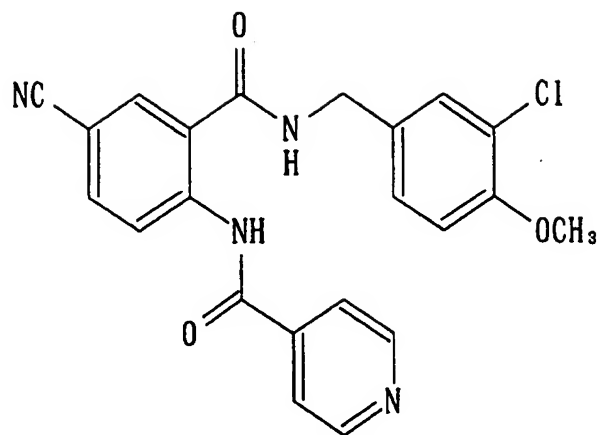
6.78 - 6.85 (3H, m), 7.39 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz),

7.39 (1H, dd,  $J = 9.7, 2.6$  Hz), 8.56 (1H, d,  $J = 9.7$  Hz),

10.96 (1H, s)

#### 実施例 80

N-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-5-シアノ-2-(イソニコチノイルアミノ)ベンツアミド



2-アミノ-N-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-5-シアノベンツアミド0.33g を  
ピリジン5ml に溶解し氷冷した。イソニコチノイルクロリド塩酸塩0.2gを加え、  
室温で4 時間攪拌した。反応液に水を加え析出物を濾取した。水、エーテルで洗  
浄し、酢酸エチルから再結晶した。表記化合物0.27g を微黄色針状晶として得た。  
(収率64%)

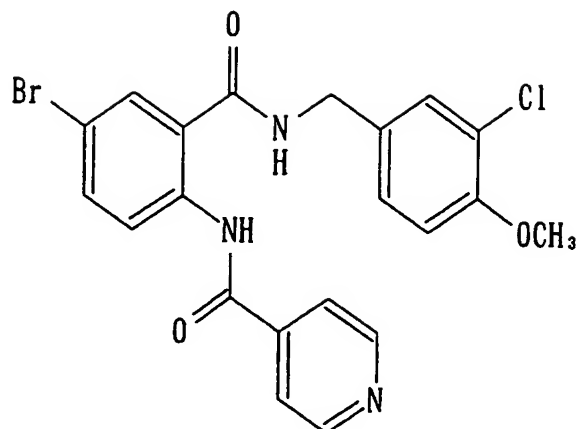
融点 243-245 (分解) °C

MASS 421(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ; 3.83 (3H, s), 4.47 (2H, d, J = 5.7 Hz),  
7.32 (1H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz), 7.46 (1H, d, J = 2.2 Hz),  
7.79 - 7.83 (2H, m), 8.06 (1H, dd, J = 8.8, 1.8 Hz),  
8.40 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.77 (1H, d, J = 8.8 Hz),  
8.84 - 8.88 (2H, m), 9.56 (1H, t, J = 5.7 Hz), 12.90 (1H, s)

#### 実施例 81

5-ブromo-N-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-2-(イソニコチノイルアミノ)  
ベンツアミド



実施例 28 と同様の方法で表記化合物を白色針状晶として得た。(収率75%)

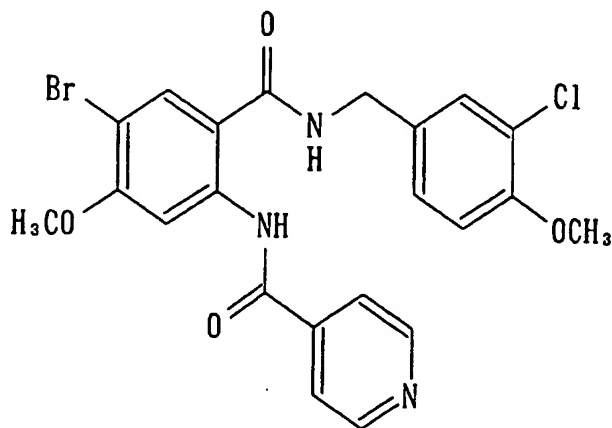
融点 190-192 °C

MASS 476(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 3.90 (3H, s), 4.57 (2H, d, J = 5.7 Hz),  
6.70 (1H, t, J = 5.7 Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.4 Hz),  
7.23 (1H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz), 7.40 (1H, d, J = 2.2 Hz),  
7.64 (1H, dd, J = 9.3, 2.2 Hz), 7.65 (1H, d, J = 2.2 Hz),  
7.83 - 7.87 (2H, m), 8.72 (1H, d, J = 9.3 Hz), 8.81 - 8.85 (2H, m),  
12.33 (1H, s)

#### 実施例 82

5-ブロモ-N-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-2-(イソニコチノイルアミノ)-  
4-メトキシベンツアミド



実施例 28 と同様の方法で表記化合物を白色針状晶として得た。(収率40%)

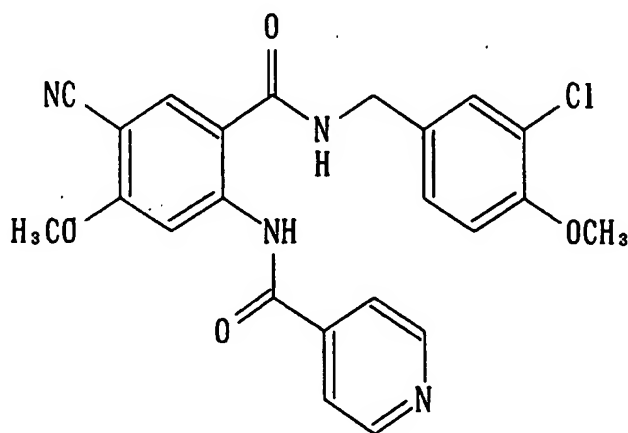
融点 252-253 (分解) °C

MASS 506(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ; 3.83 (3H, s), 3.95 (3H, s),  
4.45 (2H, d, J = 5.7 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.6 Hz),  
7.30 (1H, dd, J = 8.6, 2.2 Hz), 7.42 (1H, d, J = 2.2 Hz),  
7.80 - 7.84 (2H, m), 8.24 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.84 - 8.88 (2H, m),  
9.39 (1H, t, J = 5.7 Hz), 13.26 (1H, s).

### 実施例 83

N-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-5-シアノ-2-(isonicotinoylamino)-  
4-メトキシベンツアミド



実施例 28 と同様の方法で表記化合物を白色針状晶として得た。(収率81%)

融点 262-267 (分解) °C

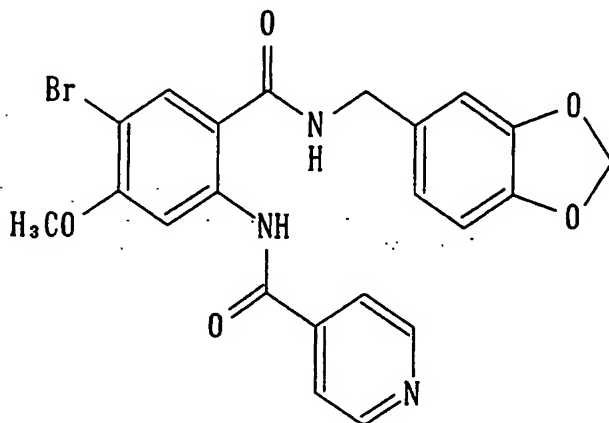
MASS 451(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ; 3.83 (3H, s), 4.00 (3H, s),  
4.46 (2H, d, J = 5.7 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.6 Hz),  
7.31 (1H, dd, J = 8.6, 2.2 Hz), 7.44 (1H, d, J = 2.2 Hz),  
7.81 - 7.84 (2H, m), 8.40 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.85 - 8.90 (2H, m),

9.42 (1H, t,  $J = 5.7$  Hz), 13.48 (1H, s)

#### 実施例 84

5-ブロモ-2-(isonicotinilamino)-4-メトキシ-N-(3,4-メチレンジキシベンジル) ベンツアミド



実施例 28 と同様の方法で表記化合物を微黄色針状晶として得た。(収率75%)

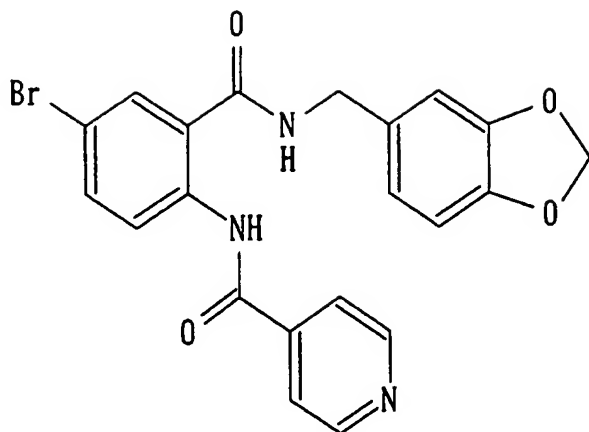
融点 249-254 (分解) °C

MASS 484(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ; 3.94 (3H, s), 4.42 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz),  
 5.98 (2H, s), 6.83 (1H, dd,  $J = 8.0, 1.3$  Hz),  
 6.86 (1H, dd,  $J = 8.0, 0.4$  Hz), 6.94 (1H, dd,  $J = 1.3, 0.4$  Hz),  
 7.80 - 7.84 (2H, m), 8.24 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.83 - 8.88 (2H, m),  
 9.36 (1H, t,  $J = 5.7$  Hz), 13.32 (1H, s)

#### 実施例 85

5-ブロモ-2-(isonicotinilamino)-N-(3,4-メチレンジキシベンジル) ベンツアミド



実施例 28 と同様の方法で表記化合物を微黄色針状晶として得た。(収率49%)

融点 207-211 °C

MASS 454(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ; 4.42 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.98 (2H, s),

6.83 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 6.86 (1H, d, J = 7.9 Hz),

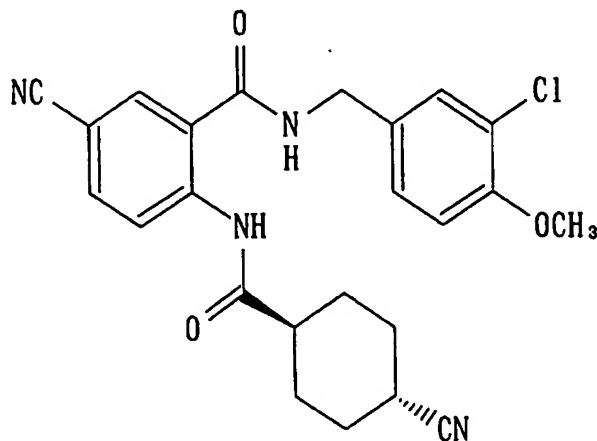
6.95 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.75 - 7.83 (3H, m),

8.10 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.53 (1H, d, J = 9.0 Hz),

8.81 - 8.87 (2H, m), 9.48 (1H, t, J = 5.7 Hz), 12.61 (1H, s)

#### 実施例 86

N-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-5-シアノ-2-[(トランス-4-シアノシクロヘキサンカルボニル)アミノ]ベンツアミド



2-アミノ-N-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-5-シアノベンツアミド0.5gをピリジン8mlに溶解し氷冷した。トランス-4-シアノシクロヘキサンカルボニルクロリド0.33gをジクロロメタン1mlに溶解した溶液を、内温が10℃を越えないように滴下した。2時間攪拌後、反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1-N塩酸、水、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；ジクロロメタン-メタノール=100:1）で精製した。含水エタノールから再結晶し、表記化合物0.44gを白色針状晶として得た。（収率61%）

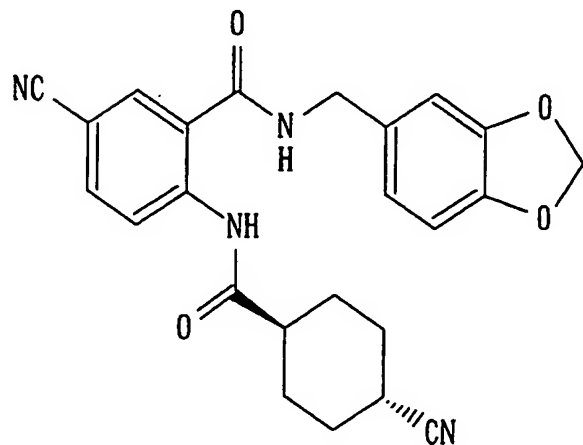
融点 183-184 °C

MASS 451(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ; 1.54 - 1.75 (4H, m), 2.08 - 2.16 (2H, m),  
2.20 - 2.28 (2H, m), 2.39 (1H, m), 2.51 (1H, m), 3.91 (3H, s),  
4.53 (2H, d, J = 5.7 Hz), 6.92 (1H, t, J = 5.7 Hz),  
6.93 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz),  
7.39 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz),  
7.86 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.79 (1H, d, J = 8.8 Hz), 11.57 (1H, s)

#### 実施例 87

5-ブromo-2-[(トランス-4-シアノシクロヘキサンカルボニル)アミノ]-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ベンツアミド





実施例 3 4 と同様の方法で表記化合物を白色粒状晶として得た。(収率75%)

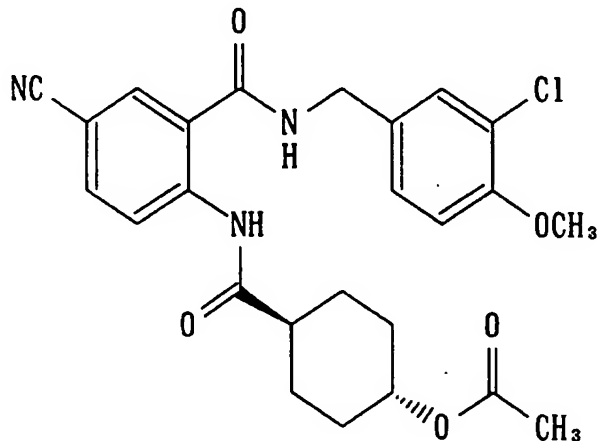
融点 147-149 °C

MASS 484(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ; 1.54 - 1.73 (4H, m), 2.07 - 2.14 (2H, m),  
2.19 - 2.27 (2H, m), 2.35 (1H, m), 2.50 (1H, m),  
4.51 (2H, d, J = 5.5 Hz), 5.98 (2H, s), 6.47 (1H, m), 6.80 (2H, s),  
6.84 (1H, s), 7.55 (1H, dd, J = 9.5, 2.2 Hz),  
7.55 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.52 (1H, d, J = 9.5 Hz), 11.13 (1H, s)

#### 実施例 8 8

2-[[ (トランス-4-(アセトキシ) シクロヘキサンカルボニル) アミノ ]-N-(3-  
クロロ-4-メトキシベンジル)-5-シアノベンツアミド



実施例 3 4 と同様の方法で表記化合物を白色針状晶として得た。(収率60%)

融点 194-196 °C

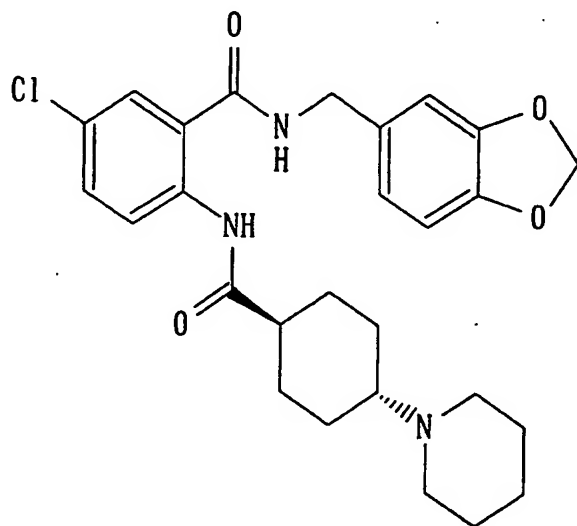
MASS 484(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ; 1.39 - 1.50 (2H, m), 1.62 - 1.74 (2H, m),  
2.05 (3H, s), 2.05 - 2.15 (4H, m), 2.34 (1H, tt, J = 11.7, 3.3 Hz),  
3.91 (3H, s), 4.54 (2H, d, J = 5.9 Hz),

4.73 (1H, tt,  $J = 11.0, 4.0$  Hz), 6.82 (1H, t,  $J = 5.9$  Hz),  
6.93 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.23 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.2$  Hz),  
7.40 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 7.70 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz),  
7.83 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.81 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 11.47 (1H, s)

#### 実施例 89

5-クロロ-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)-2-[(トランス-4-ピペリジノシ  
クロヘキサンカルボニル) アミノ] ペンツアミド



実施例 34 と同様の方法で表記化合物を微黄色針状晶として得た。(収率17%)

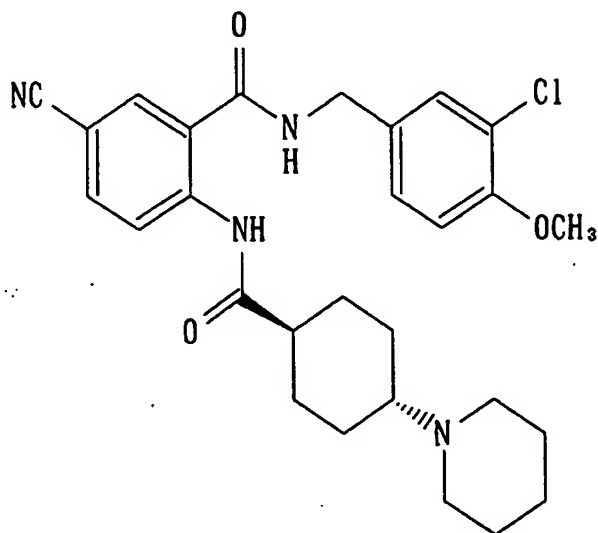
融点 162-163 °C

MASS 498(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.29 - 1.48 (4H, m), 1.50 - 1.63 (6H, m),  
2.00 (2H, m), 2.10 (2H, m), 2.22 (1H, m), 2.32 (1H, m),  
2.46 - 2.58 (4H, m), 4.51 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz), 5.97 (2H, s),  
6.51 (1H, t,  $J = 5.7$  Hz), 6.77 - 6.85 (3H, m),  
7.38 (1H, dd,  $J = 8.6, 2.6$  Hz), 7.39 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz),  
8.57 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 10.94 (1H, s)

実施例 90

N-(3-クロロ4-メトキシベンジル)-5-シアノ-2-[(トランス-4-ピペリジノシクロヘキサンカルボニル)アミノ]ベンツアミド



実施例 34 と同様の方法で表記化合物を白色針状晶として得た。(収率 2%)

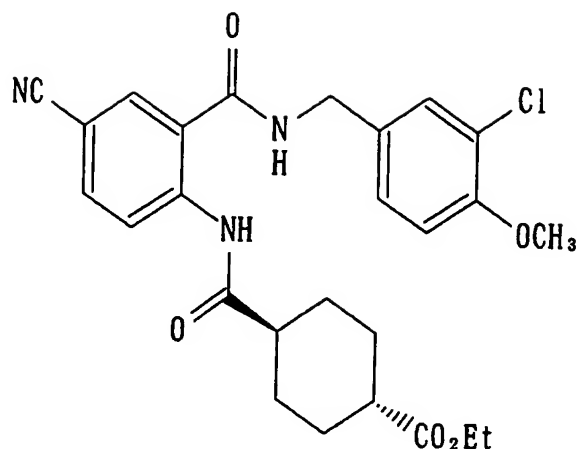
融点 215-218 (分解) °C

MASS 509(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 1.31 - 1.48 (4H, m), 1.51 - 1.64 (4H, m),  
2.01 (2H, m), 2.11 (2H, m), 2.22 - 2.38 (2H, m), 2.48 - 2.56 (4H, m),  
3.91 (3H, s), 4.54 (2H, d, J = 5.7 Hz), 6.71 (1H, t, J = 5.7 Hz),  
6.93 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz),  
7.40 (1H, d, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.79 (1H, d, J = 2.0 Hz),  
8.81 (1H, d, J = 8.8 Hz), 11.34 (1H, s)

実施例 91

N-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-5-シアノ-2-[(トランス-4-(エトキシカルボニル)シクロヘキサンカルボニル)アミノ]ベンツアミド



2-アミノ-N-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-5-シアノベンツアミド1.2gをピリジン10mlに溶解し氷冷した。トランス-4-(エトキシカルボニル)シクロヘキサノカルボニルクロリド1.0gをジクロロメタン2mlに溶解した溶液を、内温が10℃を越えないように滴下した。4時間攪拌後、反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1-N塩酸、水、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；n-ヘキサン-酢酸エチル=2:1）で精製した。得られる固体をエーテルで洗浄し、表記化合物0.9gを白色粉末として得た。（収率48%）

融点 153-155 °C

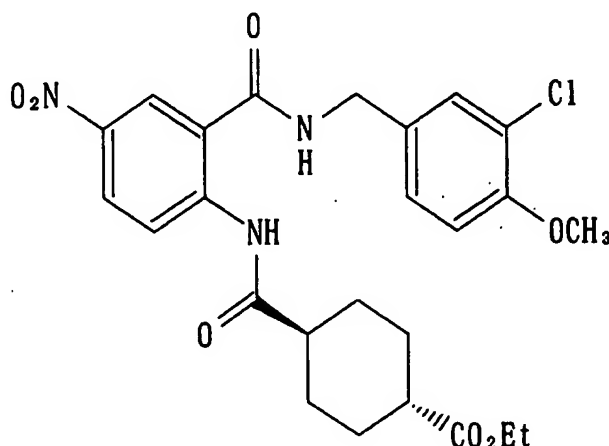
MASS 498(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ; 1.26 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.46 - 1.64 (4H, m), 2.05 - 2.19 (4H, m), 2.28 - 2.38 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.14 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.54 (2H, d, J = 5.7 Hz), 6.82 (1H, t, J = 5.7 Hz), 6.93 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz), 7.40 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 9.0, 1.8 Hz), 7.83 (1H, d, J = 1.8 Hz),

8.81 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 11.45 (1H, s)

### 実施例 9 2

N-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-2-[[[(トランス-4-(エトキシカルボニル)シクロヘキサンカルボニル)アミノ]-5-ニトロベンツアミド]



実施例 9 1 と同様の方法で表記化合物を淡黄色粉末として得た。(収率61%)

融点 166-169 °C

MASS 518(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ ; 1.27 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz),

1.47 - 1.66 (4H, m), 2.07 - 2.20 (4H, m), 2.29 - 2.40 (2H, m),

3.91 (3H, s), 4.14 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 4.57 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz),

6.79 (1H, t,  $J = 5.7$  Hz), 6.93 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz),

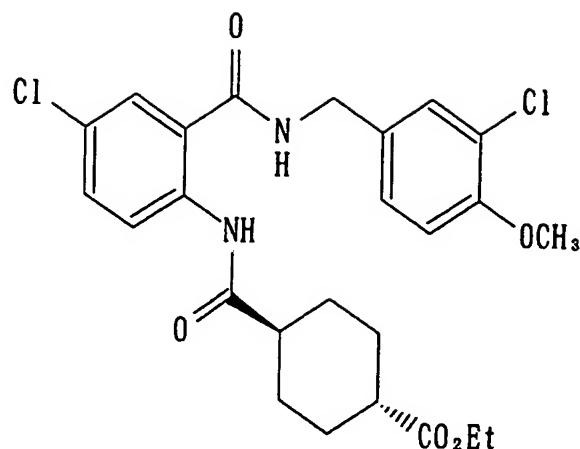
7.24 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.2$  Hz), 7.41 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz),

8.30 (1H, dd,  $J = 9.3, 2.6$  Hz), 8.39 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz),

8.88 (1H, d,  $J = 9.3$  Hz), 11.64 (1H, s)

### 実施例 9 3

5-クロロ-N-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-2-[[[(トランス-4-(エトキシカルボニル)シクロヘキサンカルボニル)アミノ]ベンツアミド]



実施例 9 1 と同様の方法で表記化合物を白色粉末として得た。(収率83%)

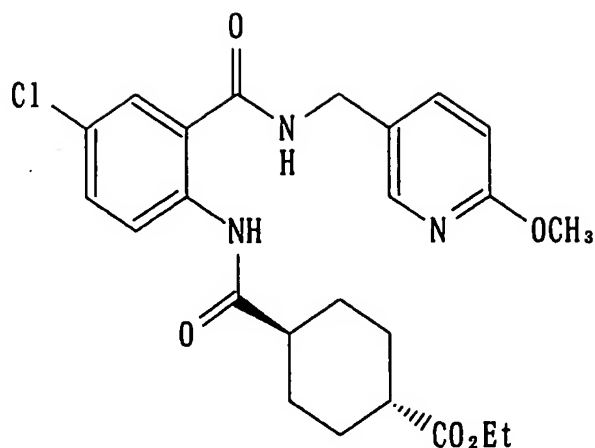
融点 122-125 °C

MASS 507(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 1.26 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.43 - 1.63 (4H, m),  
 2.06 - 2.14 (4H, m), 2.24 - 2.36 (2H, m), 3.91 (3H, s),  
 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.52 (2H, d, J = 5.7 Hz),  
 6.67 (1H, t, J = 5.7 Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.4 Hz),  
 7.21 (1H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz), 7.37 (1H, d, J = 2.2 Hz),  
 7.38 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 7.42 (1H, d, J = 2.4 Hz),  
 8.55 (1H, d, J = 9.0 Hz), 10.99 (1H, s)

#### 実施例 9 4

5-クロロ-2-[[[(トランス-4-(エトキシカルボニル) シクロヘキサンカルボニル)  
 アミノ]-N-[(2-メトキシ-5-ピリジル) メチル] ベンツアミド



実施例 9 1 と同様の方法で表記化合物を白色粉末として得た。(収率94%)

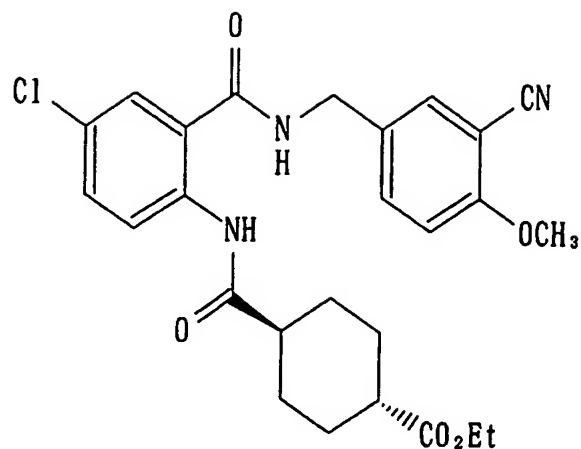
融点 141-144 °C

MASS 474(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 1.26 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.45 - 1.63 (4H, m),  
 2.04 - 2.18 (4H, m), 2.24 - 2.36 (2H, m), 3.94 (3H, s),  
 4.14 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.54 (2H, d, J = 5.7 Hz),  
 6.55 (1H, t, J = 5.7 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.6 Hz),  
 7.39 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 9.7, 2.4 Hz),  
 7.59 (1H, dd, J = 8.6, 2.6 Hz), 8.16 (1H, d, J = 2.6 Hz),  
 8.58 (1H, d, J = 9.7 Hz), 10.98 (1H, s)

#### 実施例 9 5

5-クロロ-N-(3-シアノ-4-メトキシベンジル)-2-[[ (トランス-4-(エトキシカルボニル) シクロヘキサンカルボニル) アミノ] ベンツアミド



実施例 9 1 と同様の方法で表記化合物を白色粉末として得た。(収率87%)

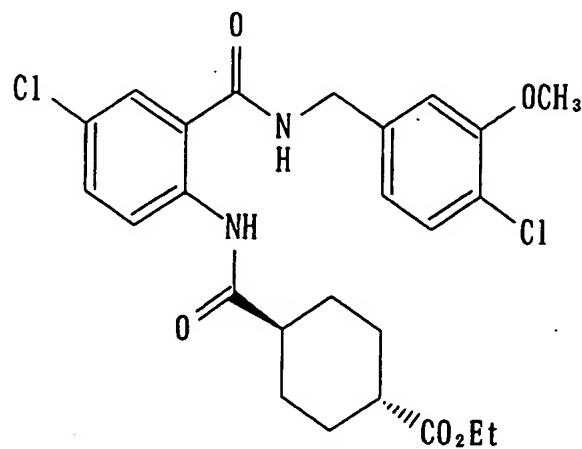
融点 157-160 °C

MASS 496(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 1.26 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.44 - 1.62 (4H, m),  
2.03 - 2.17 (4H, m), 2.24 - 2.36 (2H, m), 3.94 (3H, s),  
4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.55 (2H, d, J = 5.9 Hz),  
6.85 (1H, t, J = 5.9 Hz), 6.98 (1H, m),  
7.39 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 7.44 (1H, d, J = 2.4 Hz),  
7.53 - 7.58 (2H, m), 8.56 (1H, d, J = 9.0 Hz), 11.00 (1H, s)

#### 実施例 9 6

5-クロロ-N-(4-クロロ-3-メトキシベンジル)-2-[[ (トランス-4-(エトキシカルボニル)シクロヘキサンカルボニル) アミノ] ベンツアミド





実施例 9 1 と同様の方法で表記化合物を白色粉末として得た。(収率83%)

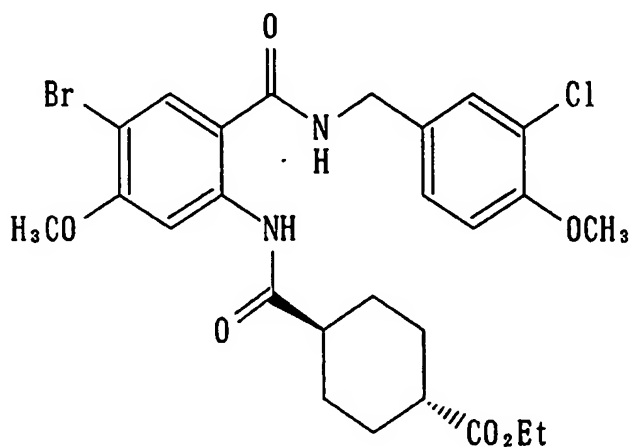
融点 167-168 °C

MASS 507(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 1.26 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.44 - 1.64 (4H, m),  
2.04 - 2.18 (4H, m), 2.25 - 2.36 (2H, m), 3.92 (3H, s),  
4.13 (2H, q, J = 7.1Hz), 4.58 (2H, d, J = 5.7 Hz),  
6.54 (1H, t, J = 5.7 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 8.1, 1.6 Hz),  
6.91 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.1Hz),  
7.42 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 9.5, 2.2 Hz),  
8.60 (1H, d, J = 9.5 Hz), 10.99(1H, s)

#### 実施例 9 7

5-ブロモ-N-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-2-[[ (トランス-4-(エトキシカルボニル) シクロヘキサンカルボニル) アミノ]-4-メトキシベンツアミド



実施例 9 1 と同様の方法で表記化合物を白色粉末として得た。(収率76%)

融点 160 (分解) °C

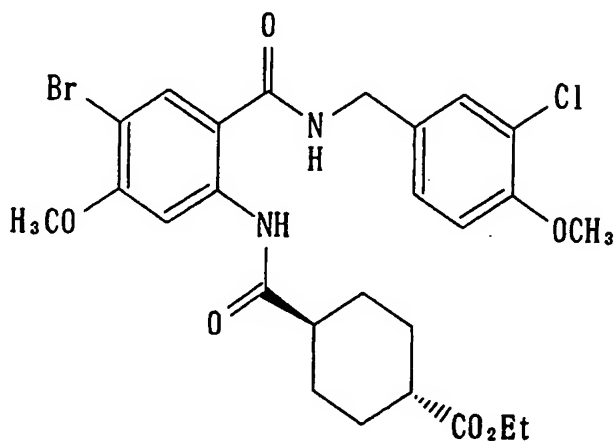
MASS 583(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 1.26 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.46 - 1.65 (4H, m),

2.08 - 2.16 (4H, m), 2.27 - 2.37 (2H, m), 3.91 (3H, s), 3.95 (3H, s),  
4.13 (2H, q,  $J = 7.1\text{ Hz}$ ), 4.51 (2H, d,  $J = 5.5\text{ Hz}$ ),  
6.41 (1H, t,  $J = 5.5\text{ Hz}$ ), 6.92 (1H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ ),  
7.21 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.2\text{ Hz}$ ), 7.37 (1H, d,  $J = 2.2\text{ Hz}$ ),  
7.61 (1H, s), 8.52 (1H, s), 11.62 (1H, s)

#### 実施例 9 8

5-ブロモ-N-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-2-[[ (トランス-4-(エトキシカルボニル) シクロヘキサンカルボニル) アミノ] ベンツアミド



実施例 9 1 と同様の方法で表記化合物を白色粉末として得た。(収率71%)

融点 171-173 °C

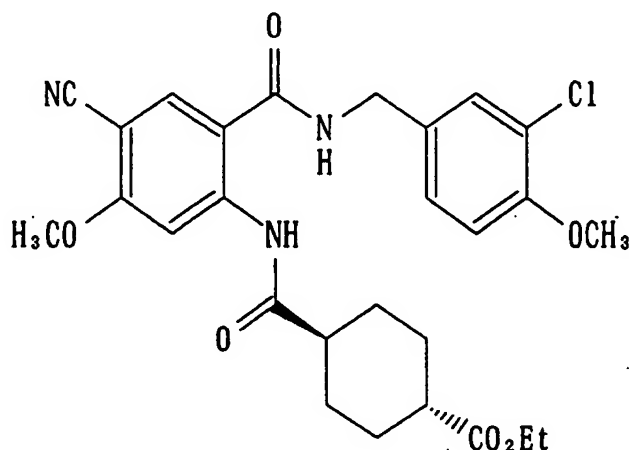
MASS 553(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.26 (3H, t,  $J = 7.1\text{ Hz}$ ), 1.43 - 1.62 (4H, m),  
2.03 - 2.16 (4H, m), 2.24 - 2.35 (2H, m), 3.90 (3H, s),  
4.13 (2H, q,  $J = 7.1\text{ Hz}$ ), 4.52 (2H, d,  $J = 5.7\text{ Hz}$ ),  
6.79 (1H, t,  $J = 5.7\text{ Hz}$ ), 6.91 (1H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ ),  
7.21 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.2\text{ Hz}$ ), 7.37 (1H, d,  $J = 2.2\text{ Hz}$ ),  
7.50 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.57 (1H, d,  $J = 2.4\text{ Hz}$ ),

8.47 (1H, d, J = 9.0 Hz), 11.01(1H, s)

### 実施例 99

N-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-5-シアノ-2-[[[(トランス-4-(エトキシカルボニル)シクロヘキサンカルボニル)アミノ]-4-メトキシベンツアミド



実施例 91 と同様の方法で表記化合物を白色粉末として得た。(収率72%)

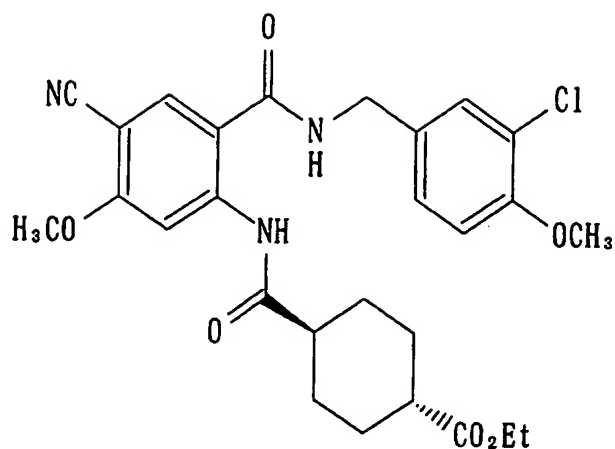
融点 193-195 °C

MASS 526(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 1.26 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.46 - 1.65 (4H, m),  
2.06 - 2.19 (4H, m), 2.28 - 2.39 (2H, m), 3.91 (3H, s), 3.98 (3H, s),  
4.14 (2H, q, J = 7.1Hz), 4.51 (2H, d, J = 5.7 Hz),  
6.66 (1H, t, J = 5.7 Hz), 6.93 (1H, d, J = 8.6 Hz),  
7.22 (1H, dd, J = 8.6, 2.2 Hz), 7.39 (1H, d, J = 2.2 Hz),  
7.75 (1H, s), 8.58 (1H, s), 11.92(1H, s)

### 実施例 100

N-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-5-ジメチルスルファモイル-2-[[[(トランス-4-(エトキシカルボニル)シクロヘキサンカルボニル)アミノ]ベンツアミド



実施例 9 1 と同様の方法で表記化合物を白色粉末として得た。(収率89%)

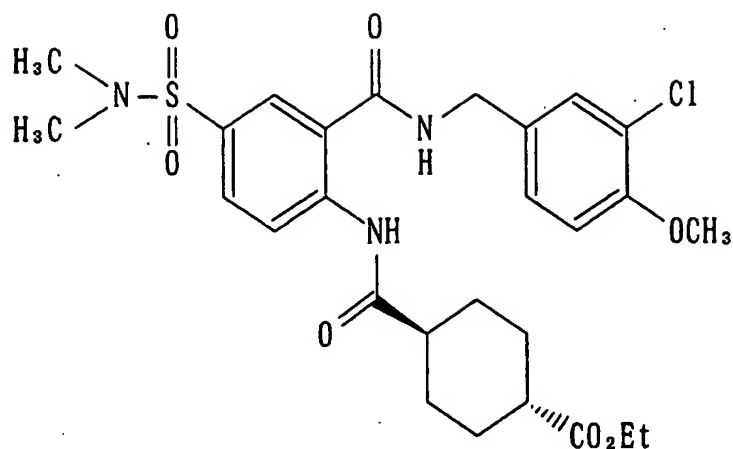
融点 197-198 °C

MASS 580(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 1.27 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.47 - 1.65 (4H, m),  
 2.06 - 2.19 (4H, m), 2.29 - 2.39 (2H, m), 2.67 (6H, s), 3.90 (3H, s),  
 4.14 (2H, q, J = 7.1Hz), 4.56 (2H, d, J = 5.9 Hz),  
 6.90 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz),  
 7.32 (1H, t, J = 5.9 Hz), 7.42 (1H, d, J = 2.2 Hz),  
 7.79 (1H, dd, J = 9.0, 2.2 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.2 Hz),  
 8.88 (1H, d, J = 9.0 Hz), 11.63 (1H, s)

実施例 101

N-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-2-[[ (トランス-4-(エトキシカルボニル)  
 シクロヘキサンカルボニル) アミノ ]-5-メチルスルファモイルベンツアミド



実施例 9 1 と同様の方法で表記化合物を白色粉末として得た。(収率44%)

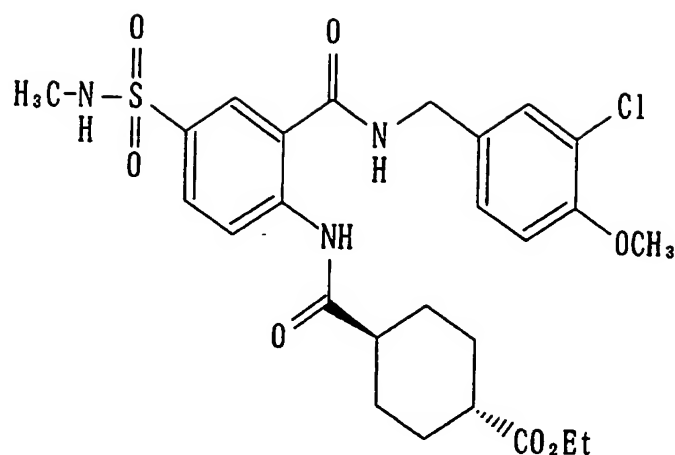
融点 190-191 °C

MASS 566(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 1.27 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.46 - 1.65 (4H, m),  
 2.06 - 2.18 (4H, m), 2.29 - 2.39 (2H, m), 2.61 (3H, d, J = 5.3 Hz),  
 3.89 (3H, s), 4.14 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.53 (2H, d, J = 5.9 Hz),  
 4.65 (1H, q, J = 5.3 Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.6 Hz),  
 7.20 (1H, t, J = 5.9 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 8.6, 2.2 Hz),  
 7.40 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 9.0, 2.2 Hz),  
 8.03 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.83 (1H, d, J = 9.0 Hz), 11.58 (1H, s)

#### 実施例 1 0 2

2-[[[(トランス-4-(エトキシカルボニル)シクロヘキサンカルボニル)アミノ]  
-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)-5-(1-ピラゾリル)ベンツアミド



実施例 86 と同様の方法で表記化合物を白色粉末として得た。(収率85%)

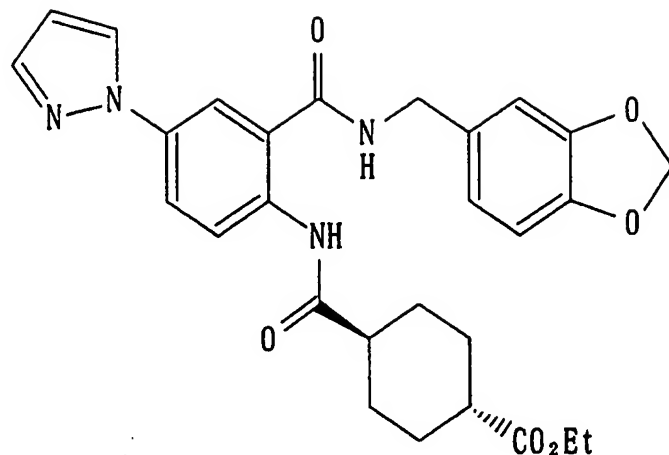
融点 197-201 °C

MASS 519(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 1.27 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.46 - 1.66 (4H, m),  
 2.08 - 2.18 (4H, m), 2.27 - 2.38 (2H, m), 4.14 (2H, q, J = 7.1 Hz),  
 4.52 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.96 (2H, s),  
 6.47 (1H, dd, J = 2.4, 1.6 Hz), 6.78 (1H, d, J = 7.9 Hz),  
 6.80 (1H, dd, J = 7.9, 1.6 Hz), 6.84 (1H, d, J = 1.6 Hz),  
 6.85 (1H, m), 7.59 (1H, dd, J = 9.2, 2.6 Hz),  
 7.68 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.89 (1H, d, J = 2.6 Hz),  
 7.95 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.73 (1H, d, J = 9.2 Hz), 11.18 (1H, s)

実施例 103

2-[[[(トランス-4-(エトキシカルボニル)シクロヘキサンカルボニル)アミノ]  
 -N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)-5-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンツ  
 アミド]



実施例 86 と同様の方法で表記化合物を白色粉末として得た。(収率69%)

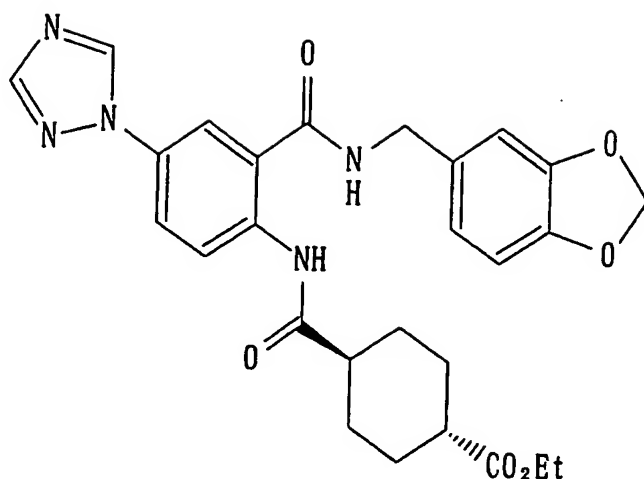
融点 204-206 °C

MASS 520(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 1.27 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.45 - 1.65 (4H, m),  
 2.05 - 2.19 (4H, m), 2.28 - 2.38 (2H, m), 4.14 (2H, q, J = 7.1 Hz),  
 4.55 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.97 (2H, s), 6.79 (1H, d, J = 7.9 Hz),  
 6.82 (1H, dd, J = 7.9, 1.6 Hz), 6.85 (1H, d, J = 1.6 Hz),  
 6.91 (1H, t, J = 5.7 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 9.2, 2.6 Hz),  
 7.86 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.05 (1H, s), 8.49 (1H, s),  
 8.79 (1H, d, J = 9.2 Hz), 11.21 (1H, s)

実施例 104

2-[[[(トランス-4-(エトキシカルボニル)シクロヘキサンカルボニル)アミノ]  
 -N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)-5-トリフロロメトキシベンツアミド]



実施例 86 と同様の方法で表記化合物を白色粉末として得た。(収率63%)

融点 179-180 °C

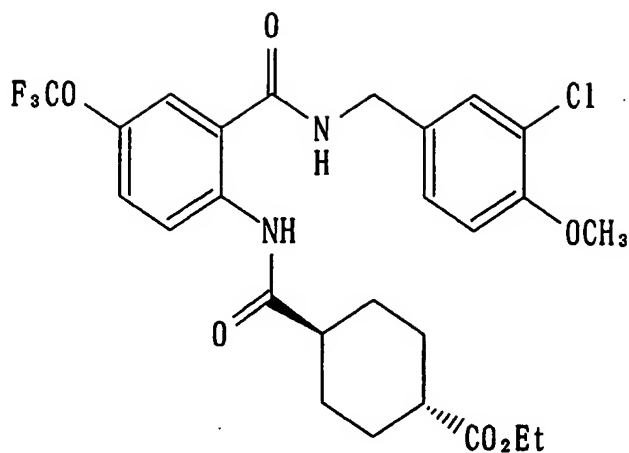
MASS 537(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.26 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.44 - 1.64 (4H, m),  
 2.05 - 2.17 (4H, m), 2.25 - 2.37 (2H, m), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz),  
 4.52 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.97 (2H, s), 6.53 (1H, t, J = 5.7 Hz),  
 6.79 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.81 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.84 (1H, s),  
 7.28 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 9.2, 2.7 Hz),  
 8.66 (1H, d, J = 9.2 Hz), 11.03 (1H, s)

実施例 105

5-シアノ-2-[[ (トランス-4-(エトキシカルボニル) シクロヘキサンカルボニル)  
 アミノ]-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル) ベンツアミド





実施例 86 と同様の方法で表記化合物を白色粉末として得た。(収率36%)

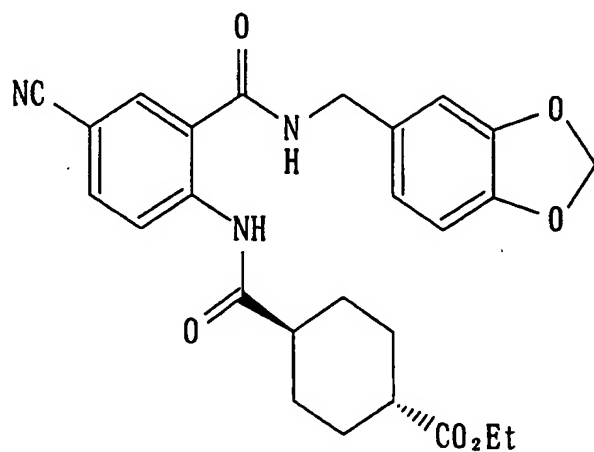
融点 150-153 °C

MASS 478(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 1.26 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.46 - 1.64 (4H, m),  
2.05 - 2.18 (4H, m), 2.28 - 2.38 (2H, m), 4.14 (2H, q, J = 7.1 Hz),  
4.52 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.98 (2H, s), 6.75 (1H, t, J = 5.7 Hz),  
6.80 (1H, dd, J = 7.9, 0.7 Hz), 6.83 (1H, dd, J = 7.9, 1.3 Hz),  
6.85 (1H, dd, J = 1.3, 0.7 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 9.0, 2.0 Hz),  
7.81 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.80 (1H, d, J = 9.0 Hz), 11.46 (1H, s)

#### 実施例 106

5-ブromo-2-[[[(トランス-4-(エトキシカルボニル) シクロヘキサンカルボニル)  
アミノ]-4-メトキシ-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル) ベンツアミド]



実施例 8 6 と同様の方法で表記化合物を白色粉末として得た。(収率67%)

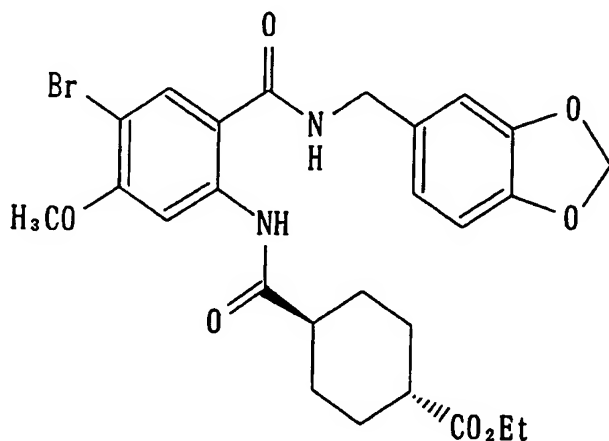
融点 194-195 °C

MASS 561(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 1.26 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.46 - 1.66 (4H, m),  
2.08 - 2.16 (4H, m), 2.27 - 2.37 (2H, m), 3.95 (3H, s),  
4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.50 (2H, d, J = 5.5 Hz), 5.97 (2H, s),  
6.35 (1H, t, J = 5.5 Hz), 6.80 (2H, s), 6.84 (1H, s), 7.60 (1H, s),  
8.52 (1H, s), 11.65 (1H, s)

#### 実施例 1 0 7

4-ブromo-7-[(トランス-4-(エトキシカルボニル)シクロヘキサンカルボニル)  
アミノ]-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)イソインドリン



実施例 8 6 と同様の方法で表記化合物を白色粉末として得た。(収率67%)

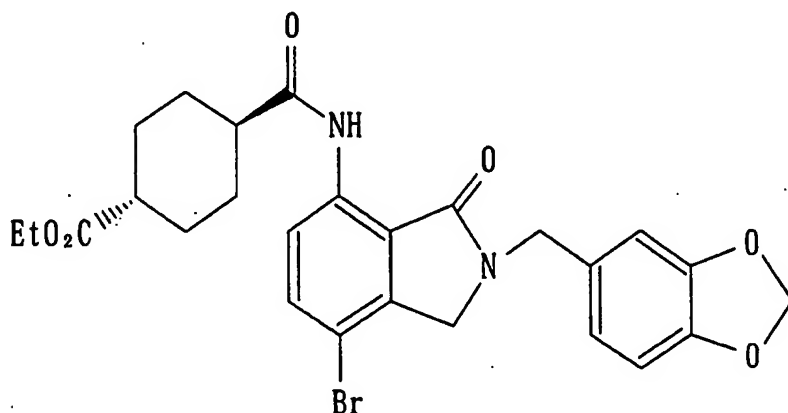
融点 135-137 °C

MASS 543(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 1.26 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.46 - 1.68 (4H, m),  
2.10 - 2.20 (4H, m), 2.29 - 2.41 (2H, m), 4.14 (2H, q, J = 7.1 Hz),  
4.17 (2H, s), 4.66 (2H, s), 5.96 (2H, s), 6.76 - 6.82 (3H, m),  
7.55 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.44 (1H, d, J = 8.8 Hz), 10.42 (1H, s)

実施例 108

5-ブromo-8-[(トランス-4-(エトキシカルボニル)シクロヘキサンカルボニル)アミノ]-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-イソキノリン



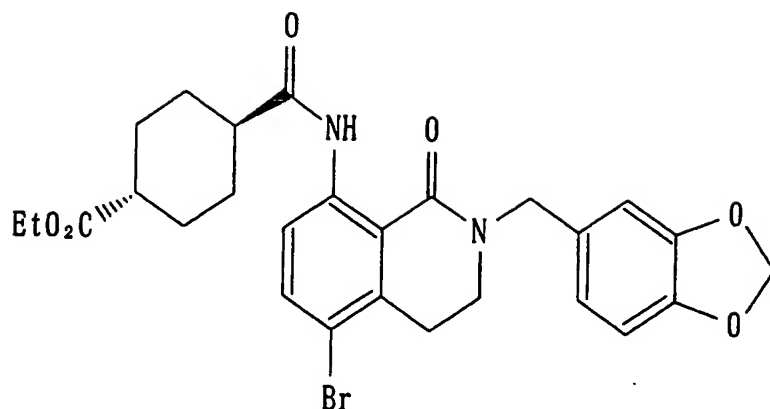
実施例 86 と同様の方法で表記化合物を無色油状物として得た。(収率86%)

MASS 557(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ; 1.26 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.46 - 1.67 (4H, m),  
2.06 - 2.17 (4H, m), 2.28 - 2.38 (2H, m), 3.01 (2H, t, J = 6.6 Hz),  
3.46 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.67 (2H, s),  
5.96 (2H, s), 6.77 (1H, dd, J = 7.2, 1.3 Hz),  
6.79 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.81 (1H, d, J = 1.3 Hz),  
7.60 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.57(1H, d, J = 9.0 Hz), 12.38 (1H, s)

実施例 109

N-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-5-シアノ-2-[(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボニル)アミノ]ベンツアミド



2-[[[ (トランス-4-(アセトキシ) シクロヘキサンカルボニル) アミノ]-N-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-5-シアノベンツアミド0.9gをエタノール10ml及びテトラヒドロフラン10mlの混合溶媒に溶解し、1N-水酸化ナトリウム6mlを加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチル-テトラヒドロフラン-エタノールの混合溶媒で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、得られる固体を、エーテルで洗浄した。含水エタノールから再結晶し、表記化合物0.33gを白色針状晶として得た。(収率39%)

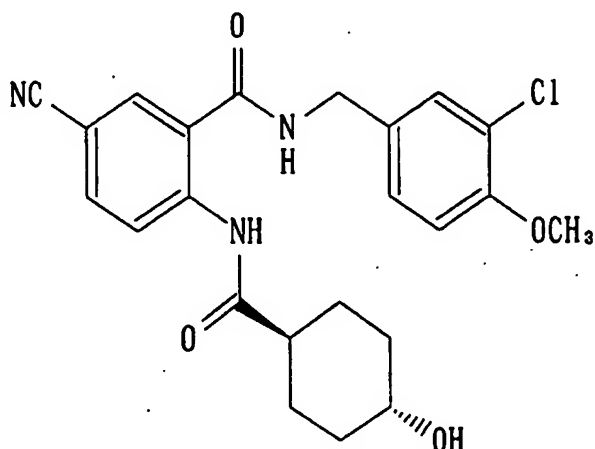
融点 164-165 °C

MASS 442(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ; 1.14 - 1.26 (2H, m), 1.35 - 1.47 (2H, m), 1.83 - 1.93 (4H, m), 3.35 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.42 (2H, d, J = 5.5 Hz), 4.61 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz), 7.44 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 8.25 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.58 (1H, d, J = 8.8 Hz), 9.24 (1H, t, J = 5.5 Hz), 11.54 (1H, s)

## 実施例 110

2-[(トランス-4-カルボキシシクロヘキサンカルボニル) アミノ]-N-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-5-シアノベンツアミド



N-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-5-シアノ-2-[[[(トランス-4-(エトキシカルボニル)シクロヘキサンカルボニル)ミノ]ベンツアミド]0.9gをエタノール10ml及びテトラヒドロフラン10mlの混合溶媒に溶解し、1N-水酸化ナトリウム6mlを加え、室温で8時間攪拌した。反応液に水、酢酸エチルを加え、水層を分離し、酢酸エチル層を水で抽出した。水層を合し1N-塩酸で酸性とし、析出物を濾取した。含水エタノールから再結晶し、表記化合物0.42gを白色針状晶として得た。

(収率72%)

融点 223-227 °C

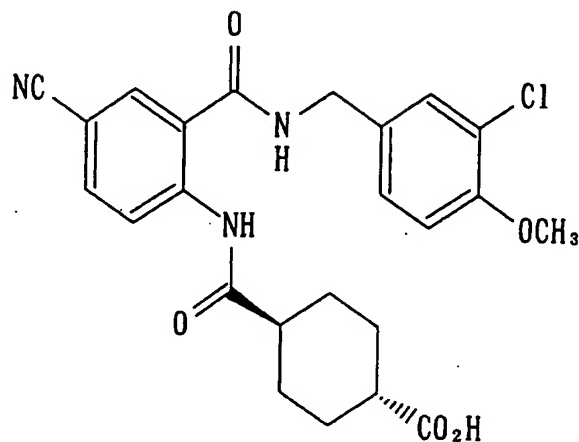
MASS 470(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ; 1.32 - 1.48 (4H, m), 1.89 - 2.02 (4H, m), 2.18 (1H, m), 2.31 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.43 (2H, d, J = 5.7 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 8.6, 2.2 Hz), 7.44 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 8.26 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.60 (1H, d, J = 8.8 Hz),

9.43 (1H, t, J = 5.7 Hz), 11.57 (1H, s), 12.10 (1H, s)

### 実施例 111

1-[[4-ブromo-2-[(3-クロロ-4-メトキシベンジル)カルバモイル]フェニル]  
カルバモイル]ピペリジン-4-カルボン酸



実施例 110 と同様の方法で表記化合物を白色粉末として得た。(収率64%)。

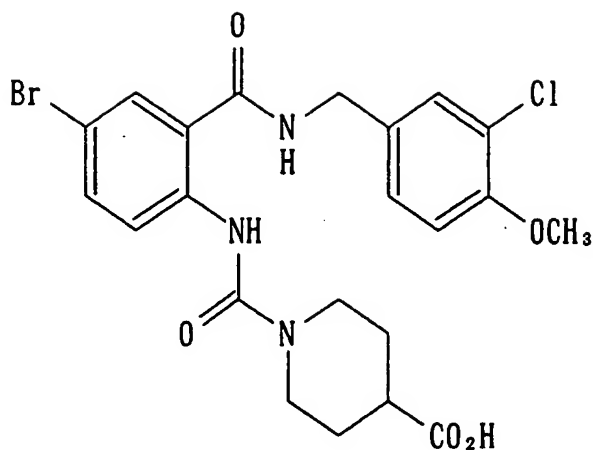
融点 259 (分解) °C

MASS 526(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.48 (2H, m), 1.87 (2H, m), 2.49 (1H, m),  
2.98 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.91 (2H, m), 4.40 (2H, d, J = 5.7 Hz),  
7.11 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz),  
7.61 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.94 (1H, d, J = 2.4 Hz),  
8.26 (1H, d, J = 9.2 Hz), 9.38 (1H, t, J = 5.7 Hz), 11.04 (1H, s),  
12.30 (1H, s)

### 実施例 112

2-[(トランス-4-カルボキシシクロヘキサンカルボニル)アミノ]-5-クロロ-N  
-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)ベンツアミド



実施例 110 と同様の方法で表記化合物を白色針状晶として得た。(収率77%)

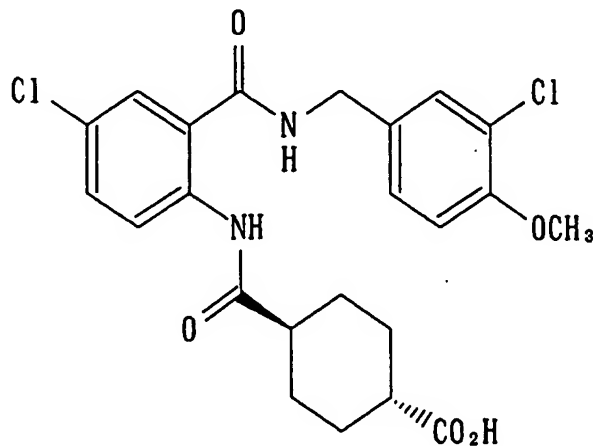
融点 233-235 °C

MASS 478(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ; 1.30 - 1.47 (4H, m), 1.85 - 2.02 (4H, m),  
 2.13 - 2.29 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.40 (2H, d, J = 5.7 Hz),  
 7.11 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz),  
 7.41 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz),  
 7.82 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.39 (1H, d, J = 9.0 Hz),  
 9.35 (1H, t, J = 5.7 Hz), 11.15 (1H, s), 12.08 (1H, s)

#### 実施例 113

5-ブロモ-2-[(トランス-4-カルボキシシクロヘキサンカルボニル)アミノ]-  
N-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)ベンツアミド



実施例 1 1 0 と同様の方法で表記化合物を白色針状晶として得た。(収率58%)

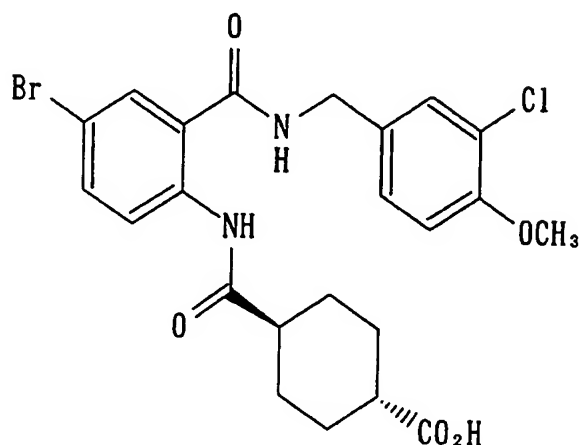
融点 247-250 °C

MASS 523(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.30 - 1.46 (4H, m), 1.88 - 2.02 (4H, m),  
2.13 - 2.29 (2H, m), 3.84 (3H, s),  
4.40 (2H, d, J = 5.7 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.4 Hz),  
7.28 (1H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz), 7.41 (1H, d, J = 2.2 Hz),  
7.67 (1H, dd, J = 9.0, 2.2 Hz), 7.94 (1H, d, J = 2.2 Hz),  
8.33 (1H, d, J = 9.0 Hz), 9.35 (1H, t, J = 5.7 Hz), 11.16 (1H, s),  
12.08 (1H, s)

実施例 1 1 4

2-[(トランス-4-カルボキシシクロヘキサンカルボニル) アミノ]-N-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-5-ニトロベンツアミド



実施例 1 1 0 と同様の方法で表記化合物を淡黄色針状晶として得た。(収率65%)

融点 235-244 (分解) °C

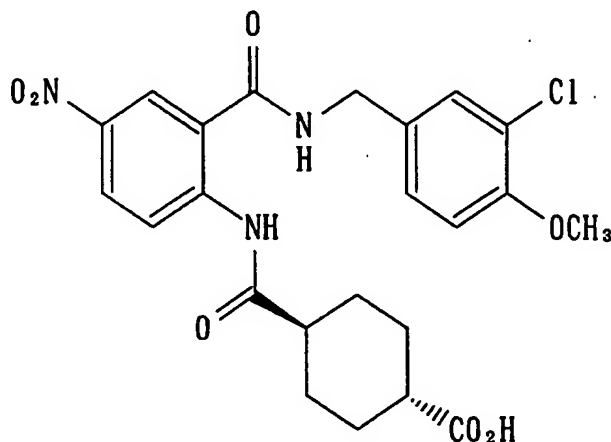
MASS 490(MH<sup>+</sup>)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ; 1.32 - 1.50 (4H, m), 1.91 - 2.04 (4H, m),  
2.13 (1H, m), 2.34 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.45 (2H, d,  $J = 5.3$  Hz),  
7.12 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.31 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.2$  Hz),  
7.44 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 8.38 (1H, dd,  $J = 9.3, 2.7$  Hz),  
8.68 (1H, d,  $J = 9.3$  Hz), 8.69 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz),  
9.68 (1H, t,  $J = 5.3$  Hz), 11.76 (1H, s), 12.10 (1H, s)

実施例 115

5-ブromo-2-[(トランス-4-カルボキシシクロヘキサンカルボニル)アミノ]-  
N-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-4-メトキシベンツアミド



実施例 110 と同様の方法で表記化合物を白色針状晶として得た。(収率67%)

融点 223-229 °C

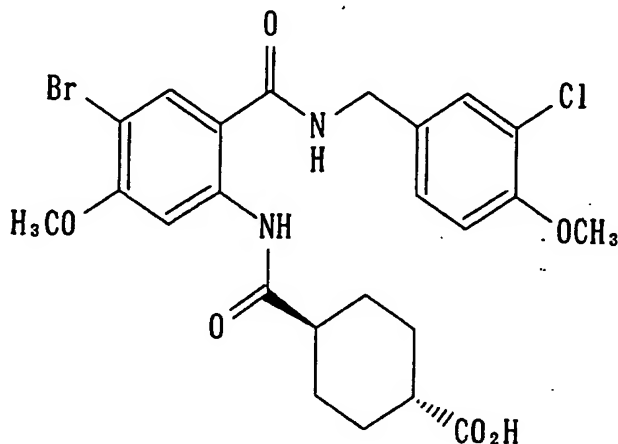
MASS 555(MH<sup>+</sup>)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ; 1.32 - 1.50 (4H, m), 1.90 - 2.02 (4H, m),  
2.18 (1H, m), 2.26 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.87 (3H, s),  
4.39 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz), 7.11 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz),  
7.27 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.2$  Hz), 7.39 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz),  
8.09 (1H, s), 8.42 (1H, s), 9.24 (1H, t,  $J = 5.7$  Hz), 11.92 (1H, s),

12.01 (1H, s)

実施例 116

2-[(トランス-4-カルボキシシクロヘキサンカルボニル)アミノ]-N-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-5-シアノベンツアミド



実施例 110 と同様の方法で表記化合物を白色針状晶として得た。(収率51%)

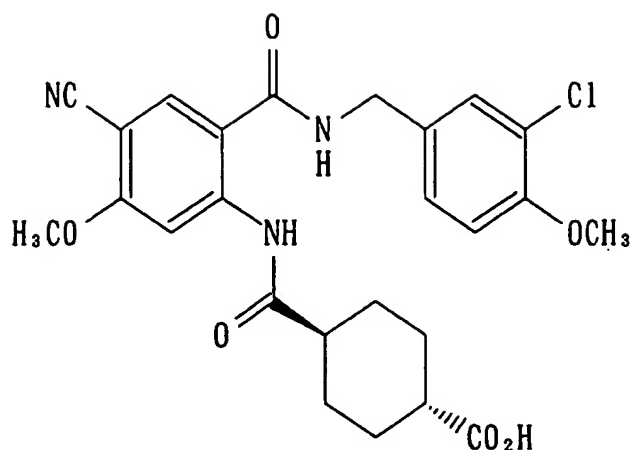
融点 255-257 °C

MASS 500(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ; 1.33 - 1.51 (4H, m), 1.91 - 2.03 (4H, m),  
2.19 (1H, m), 2.31 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.93 (3H, s),  
4.41 (2H, d, J = 5.5 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.4 Hz),  
7.29 (1H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz), 7.41 (1H, d, J = 2.2 Hz),  
8.27 (1H, s), 8.47 (1H, s), 9.28 (1H, t, J = 5.7 Hz), 12.01 (1H, s),  
12.19 (1H, s)

実施例 117

2-[(トランス-4-カルボキシシクロヘキサンカルボニル)アミノ]-N-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-5-ジメチルスルファモイルベンツアミド



実施例 110 と同様の方法で表記化合物を白色針状晶として得た。(収率68%)

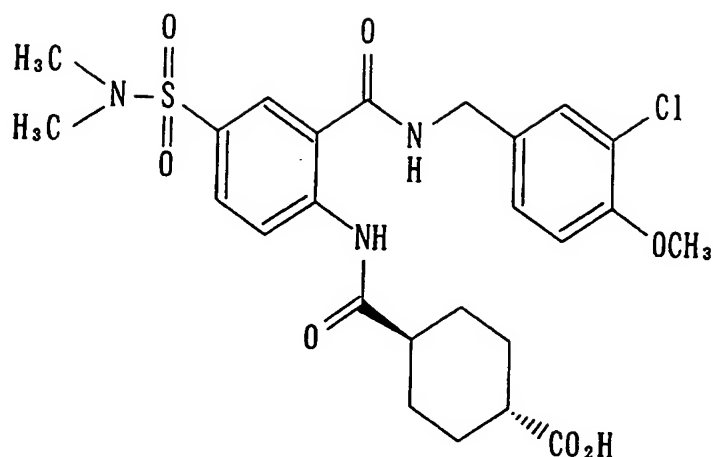
融点 245-246 °C

MASS 552(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ; 1.32 - 1.46 (4H, m), 1.89 - 2.03 (4H, m),  
 2.19 (1H, m), 2.31 (1H, m), 2.63 (6H, s), 3.84 (3H, s),  
 4.45 (2H, d, J = 5.7 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.4 Hz),  
 7.29 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.42 (1H, d, J = 2.0 Hz),  
 7.86 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 8.10 (1H, d, J = 2.2 Hz),  
 8.64 (1H, d, J = 8.8 Hz), 9.58 (1H, t, J = 5.7 Hz), 11.50 (1H, s),  
 12.09 (1H, s)

#### 実施例 118

2-[(トランス-4-カルボキシシクロヘキサンカルボニル)アミノ]-N-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-5-メチルスルファモイルベンツアミド



実施例 110 と同様の方法で表記化合物を白色針状晶として得た。(収率38%)

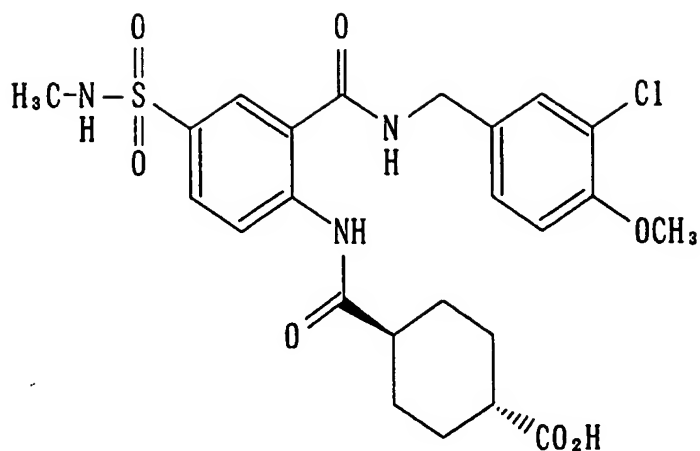
融点 247-249 °C

MASS 538(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ; 1.31 - 1.48 (4H, m), 1.88 - 2.03 (4H, m),  
 2.18 (1H, m), 2.30 (1H, m), 2.41 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.84 (3H, s),  
 4.45 (2H, d, J = 5.9 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.4 Hz),  
 7.30 (1H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz), 7.40 (1H, q, J = 4.9 Hz),  
 7.42 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz),  
 8.10 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.55 (1H, d, J = 8.8 Hz),  
 9.53 (1H, t, J = 5.9 Hz), 11.30 (1H, s), 12.08 (1H, s)

実施例 119

2-[(トランス-4-カルボキシシクロヘキサンカルボニル) アミノ]-5-クロロ-N  
-(2-メトキシ-5-ピリジル) メチル] ベンツアミド



実施例 110 と同様の方法で表記化合物を白色針状晶として得た。(収率78%)

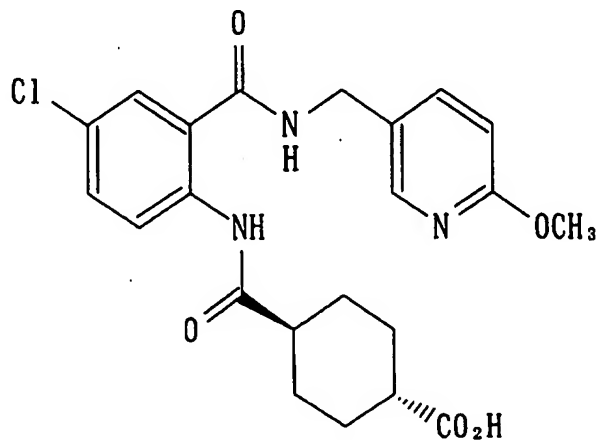
融点 219-221 °C

MASS 446(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ; 1.30 - 1.46 (4H, m), 1.85 - 2.02 (4H, m),  
 2.13 - 2.29 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.41 (2H, d, J = 5.7 Hz),  
 6.80 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz),  
 7.70 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.81 (1H, d, J = 2.4 Hz),  
 8.16 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.38 (1H, d, J = 9.0 Hz),  
 9.33 (1H, t, J = 5.7 Hz), 11.13 (1H, -s), 12.08 (1H, s)

#### 実施例 120

2-[(トランス-4-カルボキシシクロヘキサニル)アミノ]-5-クロロ-N  
-(3-シアノ-4-メトキシベンジル)ベンツアミド



実施例 1 1 0 と同様の方法で表記化合物を白色針状晶として得た。(収率77%)

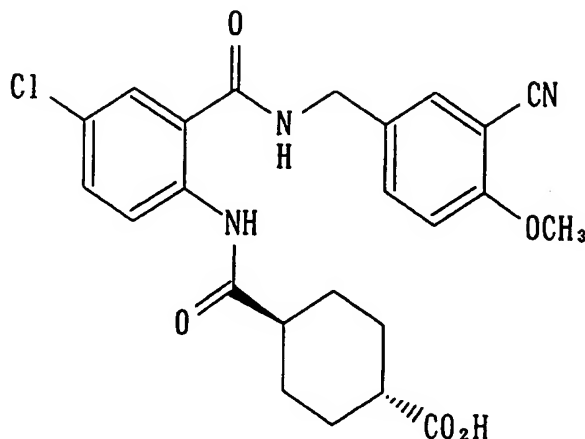
融点 190-193 °C

MASS 470(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ; 1.30 - 1.46 (4H, m), 1.84 - 2.02 (4H, m),  
2.12 - 2.28 (2H, m), 3.90 (3H, s), 4.43 (2H, d, J = 5.7 Hz),  
7.23 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 9.0, 2.6 Hz),  
7.65 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.70 (1H, d, J = 2.4 Hz),  
7.78 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.36 (1H, d, J = 9.0 Hz),  
9.34 (1H, t, J = 5.7 Hz), 11.10 (1H, s), 12.08 (1H, s)

実施例 1 2 1

2-[(トランス-4-カルボキシシクロヘキサンカルボニル) アミノ]-5-クロロ-N  
-(4-クロロ-3-メトキシベンジル) ベンツアミド



実施例 1 1 0 と同様の方法で表記化合物を白色針状晶として得た。(収率38%)

融点 224-225 °C

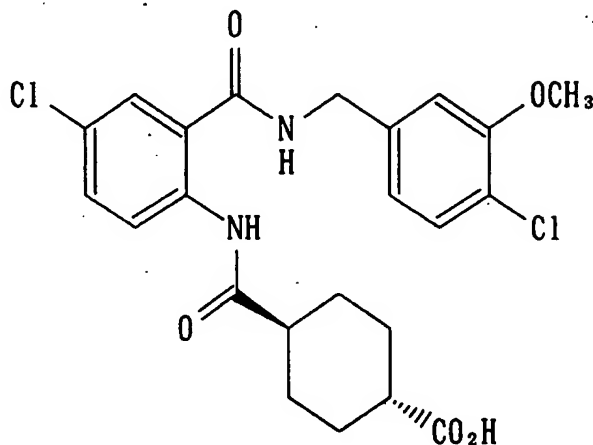
MASS 479(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ; 1.29 - 1.46 (4H, m), 1.85 - 2.01 (4H, m),  
2.13 - 2.28 (2H, m), 3.86 (3H, s), 4.47 (2H, d, J = 5.9 Hz),

6.93 (1H, dd,  $J = 8.1, 1.5$  Hz), 7.15 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz),  
 7.37 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.56 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.4$  Hz),  
 7.85 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.39 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz),  
 9.39 (1H, t,  $J = 5.9$  Hz), 11.16 (1H, s), 12.08 (1H, s)

### 実施例 1 2 2

1-[[4-ブromo-2-[(3,4-メチレンジオキシベンジル)カルバモイル]フェニル]  
 カルバモイル]ピペリジン-4-カルボン酸



実施例 1 1 0 と同様の方法で表記化合物を白色粉末として得た。(収率62%)

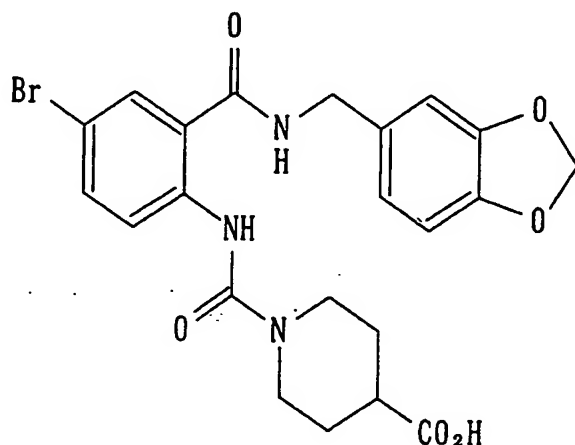
融点 276-280 (分解) °C

MASS 504(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.47 (2H, m), 1.86 (2H, m), 2.49 (1H, m),  
 2.98 (1H, m), 3.91 (2H, m), 4.37 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz), 5.99 (2H, s),  
 6.81 (1H, dd,  $J = 7.9, 1.6$  Hz), 6.87 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz),  
 6.92 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.61 (1H, dd,  $J = 9.2, 2.4$  Hz),  
 7.94 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.26 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz),  
 9.35 (1H, t,  $J = 5.7$  Hz), 11.07 (1H, s), 12.30 (1H, s)

実施例 1 2 3

4-ブromo-7-[(トランス-4-カルボキシシクロヘキサンカルボニル) アミノ]-  
N-(3,4-メチレンジオキシベンジル) イソインドリン



実施例 1 1 0 と同様の方法で表記化合物を白色針状晶として得た。(収率48%)

融点 261-263 °C

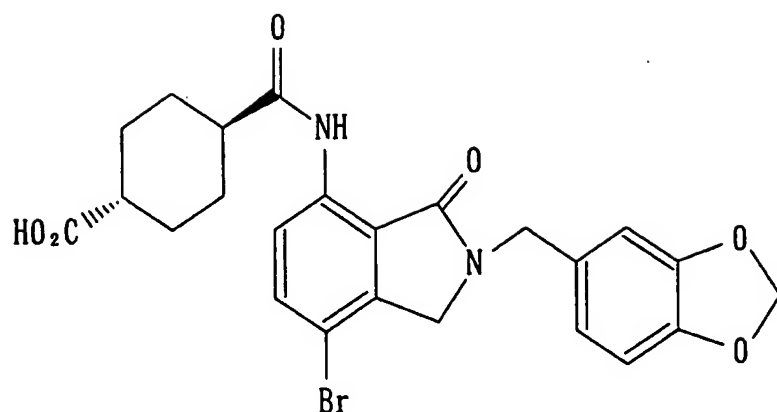
MASS 515(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.34 - 1.54 (4H, m), 1.95 - 2.06 (4H, m),  
 2.21 (1H, m), 2.37 (1H, m), 4.29 (2H, s), 4.63 (2H, s), 6.00 (2H, s),  
 6.83 (1H, dd, J = 7.9, 1.6 Hz), 6.89 (1H, d, J = 7.9 Hz),  
 6.91 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.8 Hz),  
 8.28 (1H, d, J = 8.8 Hz), 10.38 (1H, s), 12.01 (1H, s)

実施例 1 2 4

5-ブromo-8-[(トランス-4-カルボキシシクロヘキサンカルボニル) アミノ]-  
N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン





実施例 1 1 0 と同様の方法で表記化合物を白色針状晶として得た。(収率45%)

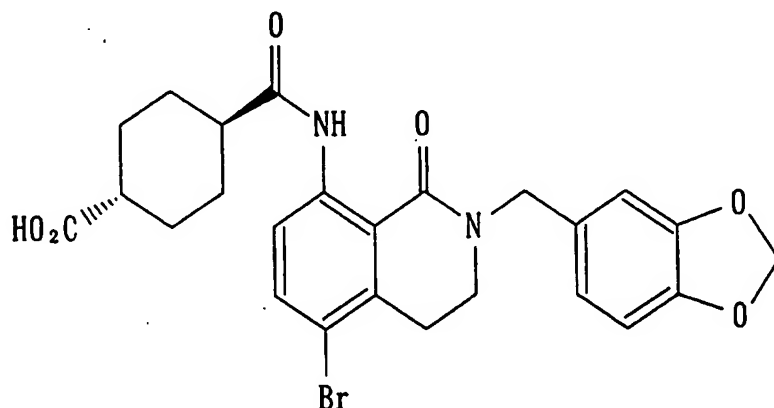
融点 241-244 °C

MASS 529(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.33 - 1.52 (4H, m), 1.92 - 2.04 (4H, m),  
 2.20 (1H, m), 2.28 (1H, m), 2.97 (2H, t, J = 6.8 Hz),  
 3.50 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.64 (2H, s), 6.00 (2H, s),  
 6.83 (1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.1 Hz),  
 6.92 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.73 (1H, d, J = 9.0 Hz),  
 8.45 (1H, d, J = 9.0 Hz), 12.10 (1H, s), 12.39 (1H, s)

#### 実施例 1 2 5

2-[(トランス-4-カルボキシシクロヘキサノイル)アミノ]-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)-5-トリフルオロメトキシベンツアミド



実施例 1 1 0 と同様の方法で表記化合物を白色針状晶として得た。(収率72%)

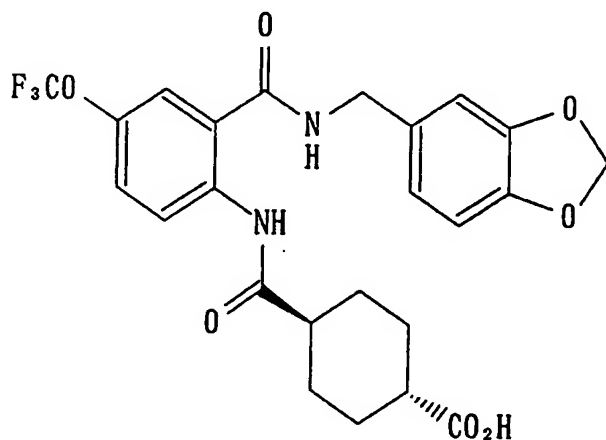
融点 245-250 °C

MASS 509(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ; 1.31 - 1.48 (4H, m), 1.86 - 2.03 (4H, m),  
2.14 - 2.32 (2H, m), 4.39 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.99 (2H, s),  
6.82 (1H, dd, J = 8.1, 1.6 Hz), 6.87 (1H, d, J = 8.1 Hz),  
6.94 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz),  
7.76 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.46 (1H, d, J = 9.2 Hz),  
9.33 (1H, t, J = 5.7 Hz), 11.22 (1H, s), 12.09 (1H, s)

#### 実施例 1 2 6

2-[(トランス-4-カルボキシシクロヘキサンカルボニル) アミノ]-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)-5-(1-ピラゾリル) ベンツアミド



実施例 1 1 0 と同様の方法で表記化合物を白色針状晶として得た。(収率65%)

融点 219-221 °C

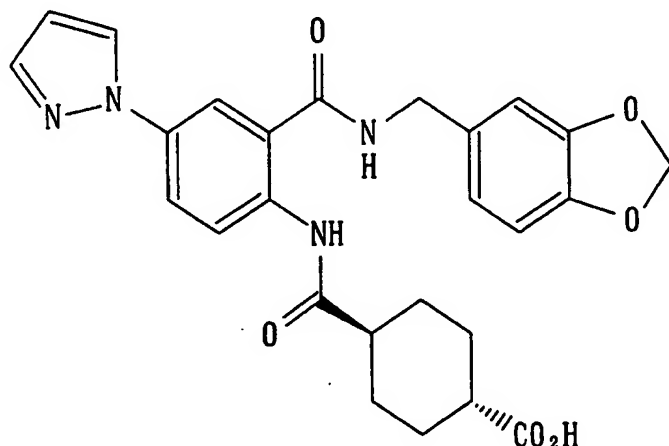
MASS 491(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ; 1.32 - 1.49 (4H, m), 1.89 - 2.03 (4H, m),  
2.15 - 2.31 (2H, m), 4.42 (2H, d, J = 5.9 Hz), 5.99 (2H, s),

6.56 (1H, dd,  $J = 2.4, 1.8$  Hz), 6.84 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.5$  Hz),  
 6.87 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 6.95 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz),  
 7.76 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 7.94 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.6$  Hz),  
 8.16 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 8.48 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz),  
 8.48 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 9.38 (1H, t,  $J = 5.9$  Hz), 11.18 (1H, s),  
 12.08 (1H, s)

### 実施例 127

2-[(トランス-4-カルボキシシクロヘキサンカルボニル)アミノ]-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)-5-(1,2,4テトラゾール-1-イル)ベンツアミド



実施例 110 と同様の方法で表記化合物を白色針状晶として得た。(収率73%)

融点 278-281 (分解) °C

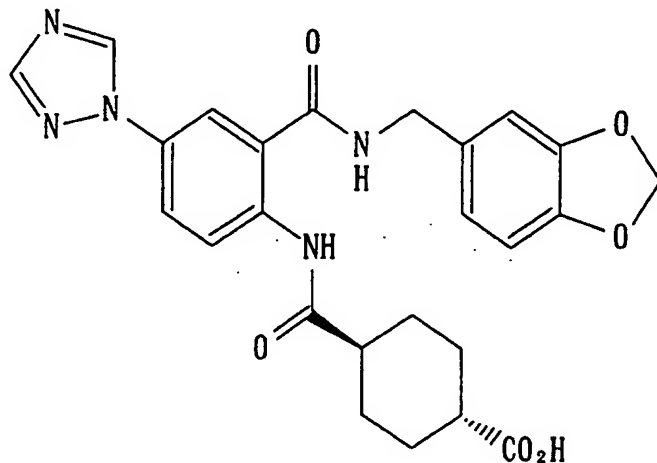
MASS 492(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ; 1.32 - 1.50 (4H, m), 1.90 - 2.03 (4H, m),  
 2.15 - 2.33 (2H, m), 4.43 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz), 5.99 (2H, s),  
 6.84 (1H, dd,  $J = 8.1, 1.1$  Hz), 6.87 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz),  
 6.95 (1H, d,  $J = 1.1$  Hz), 7.96 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.4$  Hz),  
 8.21 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.25 (1H, s), 8.54 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz),

9.24 (1H, s), 9.37 (1H, t, J = 5.7 Hz), 11.23 (1H, s), 12.09 (1H, s)

### 実施例 128

2-[(トランス-4-カルボキシシクロヘキサンカルボニル)アミノ]-5-シアノ-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ベンツアミド



実施例 110 と同様の方法で表記化合物を白色針状晶として得た。(収率72%)

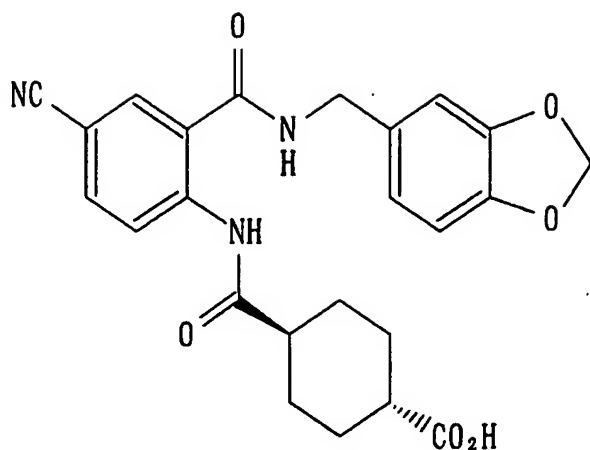
融点 238-241 (分解) °C

MASS 450(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ; 1.32 - 1.48 (4H, m), 1.89 - 2.03 (4H, m),  
2.19 (1H, m), 2.31 (1H, m), 4.40 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.99 (2H, s),  
6.83 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 6.87 (1H, d, J = 7.9 Hz),  
6.95 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz),  
8.26 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.60 (1H, d, J = 8.8 Hz),  
9.40 (1H, t, J = 5.7 Hz), 11.61 (1H, s), 12.09 (1H, s)

### 実施例 129

5-ブロモ2-[(トランス-4-カルボキシシクロヘキサンカルボニル)アミノ]-4-メトキシ-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ベンツアミド



実施例 110 と同様の方法で表記化合物を白色針状晶として得た。(収率26%)

融点 245-249 °C

MASS 533(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ; 1.32 - 1.50 (4H, m), 1.90 -

2.18 (1H, m), 2.26 (1H, m), 3.87 (3H, s), 4.37 (2H, d, J = 5.7 Hz),

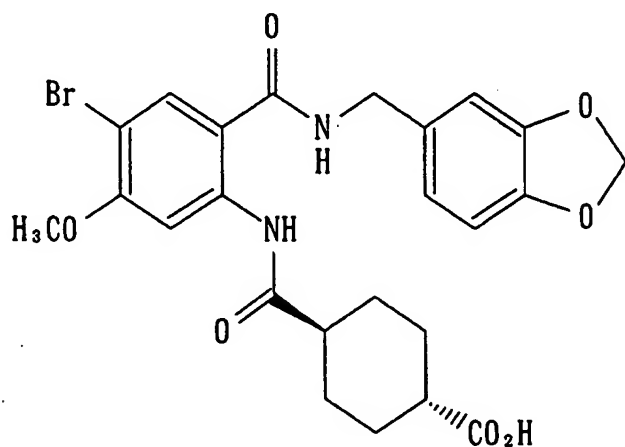
5.99 (2H, s), 6.80 (1H, dd, J = 7.9, 1.6 Hz),

6.86 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.91 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.10 (1H, s),

8.42 (1H, s), 9.21 (1H, t, J = 5.7 Hz), 11.96 (1H, s), 12.01 (1H, s)

#### 実施例 130

5-クロロ-2-(2,5-ジメトキシフェニルアセタミド)-N-(3,4-メチレンジオキシ  
ベンジル) ベンツアミド



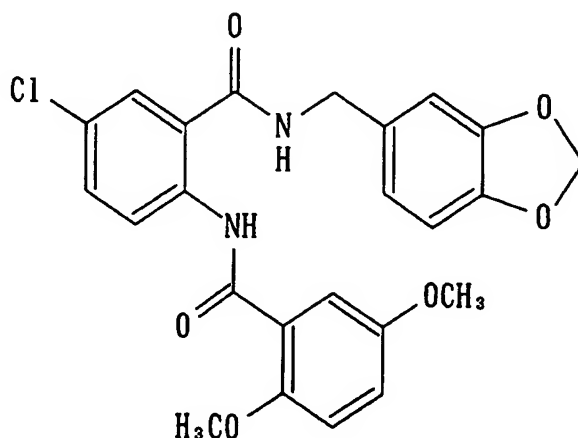
実施例 3 4 と同様の方法で表記化合物を白色結晶として得た。(収率55%)

MASS 483(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ; 3.60 (2H, s), 3.68 (3H, s), 3.71 (3H, s),  
4.32 (2H, d, J = 5.9 Hz), 6.00 (2H, s), 6.77-6.94 (6H, m),  
7.53 (1H, dd, J = 8.6, 2.2 Hz), 9.26 (1H, t, J = 5.9 Hz),  
11.08 (1H, s)

#### 実施例 1 3 1

5-クロロ-2-(2,5-ジメトキシベンツアミド)-N-(3,4-メチレンジオキシベンジ  
ル) ベンツアミド



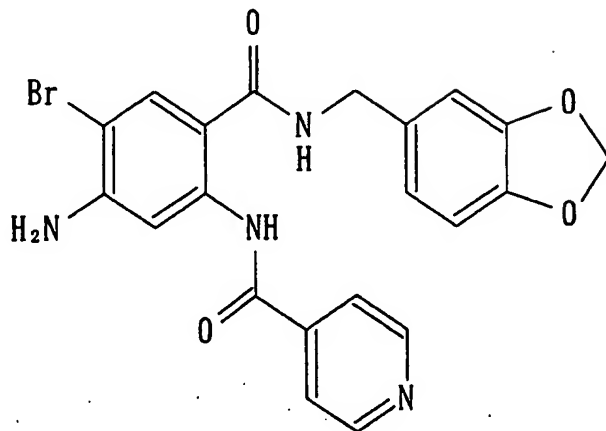
実施例 3 4 と同様の方法で表記化合物を白色結晶として得た。(収率56%)

MASS 469(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 3.84 (3H, s), 4.04 (3H, s),  
4.52 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.94 (2H, s), 6.34 (1H, t, J=5.7Hz),  
6.73-6.84 (3H, m), 6.95 (1H, d, J=9.0Hz),  
7.06 (1H, dd, J = 3.1, 9.0Hz), 7.38-7.44 (2H, m), 7.77 (1H, d, J=3.1Hz),  
11.71 (1H, s)

#### 実施例 1 3 2

4-アミノ-5-ブロモ-2-[(イソニコチノイルカルボニル)アミノ]-N-(3,4-メ

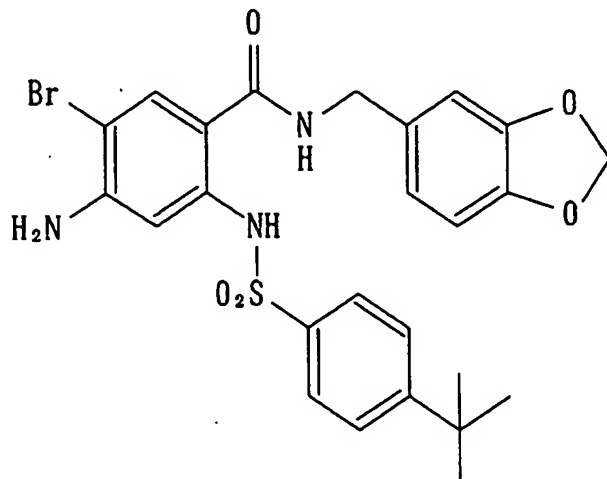
チレンジオキシベンジル) ベンツアミド

実施例 3 4 と同様の方法で表記化合物を淡褐色結晶として得た。(収率78%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 4.38 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz), 5.98 (2H, s),  
 6.19 (2H, br s), 6.80 (1H, dd,  $J = 1.6, 7.9$  Hz), 6.86 (1H, d,  $J = 7.9$ ),  
 6.91 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz), 7.80 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz), 8.05 (1H, s),  
 8.22 (1H, s), 8.84 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz), 9.10 (1H, t,  $J = 5.7$  Hz),  
 13.35 (1H, s)

実施例 1 3 3

4-アミノ-5- ブロモ-2-[(4-tert-ブチルベンゼンスルホニル) アミノ]-N-(3,4-  
 -メチレンジオキシベンジル) ベンツアミド



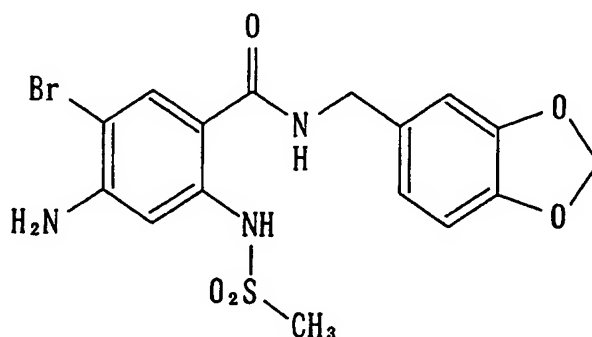
実施例 3 4 と同様の方法で表記化合物を白色粉末結晶として得た。(収率79%)

融点 234-235 °C

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.25 (9H, s), 4.28 (2H, d,  $J = 5.8$  Hz),  
6.00 (2H, br s), 6.78 (1H, dd  $J=1.6, 8.1$ Hz), 6.87 (1H, d,  $J=1.6$ Hz),  
6.88 (1H, d,  $J=8.1$ Hz), 7.00 (1H s), 7.49-7.54 (2H, m),  
7.66-7.71 (2H, m), 7.86 (1H, s), 8.97 (1H, t,  $J = 5.8$  Hz),  
12.68 (1H, s)

#### 実施例 1 3 4

4-アミノ-5-ブロモ-2-(メタンスルホニル) アミノ-N-(3,4-メチレンジオキシ  
ベンジル) ベンツアミド



実施例 3 4 と同様の方法で表記化合物を白色結晶として得た。(収率41%)

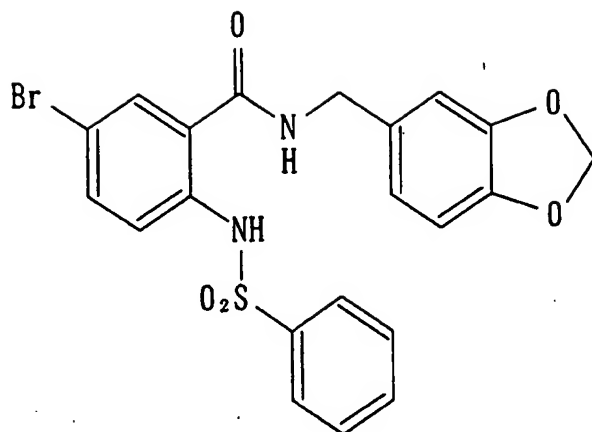
融点 178-180 °C

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.08 (3H, s), 3.83 (3H, s),  
4.33 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz), 6.17 (2H, br s), 6.94 (1H, s),  
7.11 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.25 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.6$  Hz),  
7.36 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.00 (1H, s), 9.07 (1H, t,  $J = 5.7$  Hz),  
11.80 (1H, s)

#### 実施例 1 3 5

5-ブロモ-2-(メタンスルホニル) アミノ-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)



ベンツアミド

実施例 3 4 と同様の方法で表記化合物を白色結晶として得た。(収率69%)

融点 172-173 °C

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ; 4.31 (2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ),

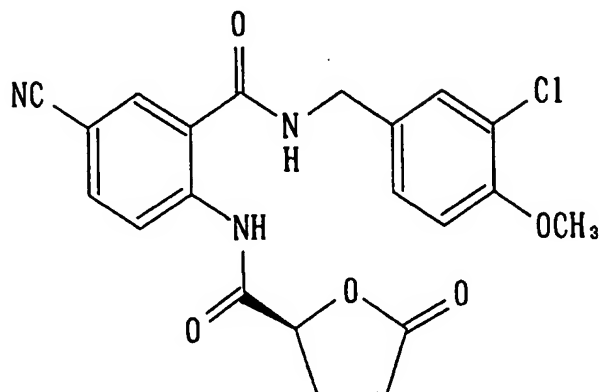
6.77 (1H, dd,  $J=1.6\text{Hz}$ ,  $7.9\text{Hz}$ ), 6.87 (1H, d,  $J = 1.6 \text{ Hz}$ ),

6.89 (1H, d,  $J = 7.9 \text{ Hz}$ ), 7.45-7.55 (3H, m), 7.60-7.74 (4H, m),

9.33 (1H, m), 11.56 (1H, s)

実施例 1 3 6

N-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-5-シアノ-2-[(S)-5-オキソ-2-テトラヒドロフランカルボニル) アミノ] ベンツアミド

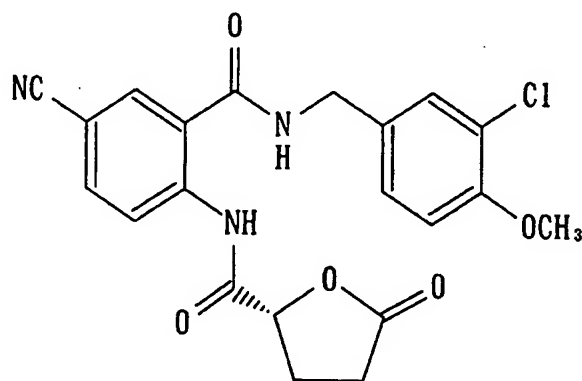


実施例 3 4 と同様の方法で表記化合物を白色結晶として得た。(収率24%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2.23-2.35 (1H, m), 2.52-2.63 (3H, m),  
 3.84 (3H, s), 4.43 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz), 5.12-5.17 (1H, m),  
 7.12 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.32 (1H, dd,  $J = 8.0, 2.4$  Hz),  
 7.43 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.00 (1H, dd,  $J = 1.6, 8.9$  Hz),  
 8.30 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz), 8.60 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz),  
 9.41 (1H, t,  $J = 5.7$  Hz), 12.02 (1H, s)

### 実施例 1 3 7

N-(3- クロロ-4- メトキシベンジル)-5-シアノ-2-[(R)-5- オキソ-2- テトラ  
 ヒドロフランカルボニル) アミノ] ベンツアミド



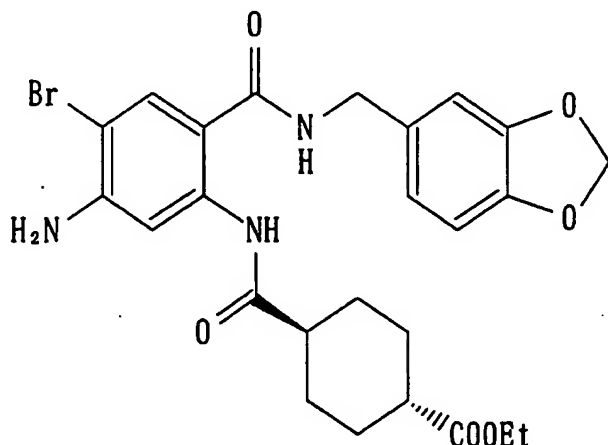
実施例 3 4 と同様の方法で表記化合物を白色結晶として得た。(収率42%)

融点 231-232 °C

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2.23-2.35 (1H, m), 2.52-2.63 (3H, m),  
 3.84 (3H, s), 4.43 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz), 5.12-5.17 (1H, m),  
 7.12 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.32 (1H, dd,  $J = 8.0, 2.4$  Hz),  
 7.43 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.00 (1H, dd,  $J = 1.6, 8.9$  Hz),  
 8.30 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz), 8.60 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz),  
 9.41 (1H, t,  $J = 5.7$  Hz), 12.02 (1H, s)

実施例 138

4-アミノ-5-ブロモ-2-[[トランス-4-(エトキシカルボニル)シクロヘキサン  
カルボニル]アミノ]-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ベンツアミド

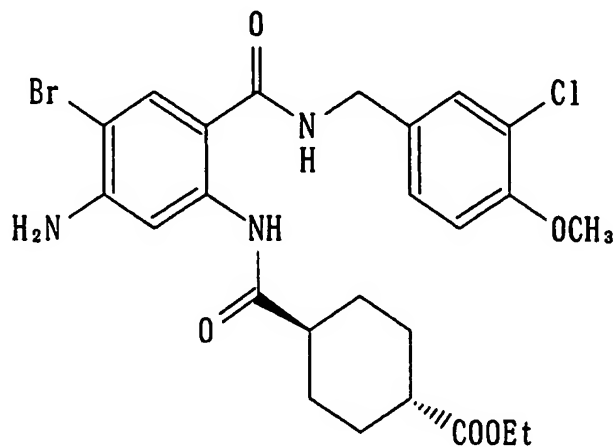


実施例 34 と同様の方法で表記化合物を白色結晶として得た。(収率59%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ; 1.26 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.44-1.64 (4H, m),  
2.06-2.14 (4H, m), 2.25-2.36 (2H, m), 4.13 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ),  
4.42-4.49 (4H, m), 5.97 (2H, s), 6.30 (1H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 5.97 (2H, s),  
6.83 (1H, s), 7.49 (1H, s), 8.20 (1H, s), 11.57 (1H, s)

実施例 139

4-アミノ-5-ブロモ-N-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-2-[[トランス-4-(エ  
トキシカルボニル)シクロヘキサンカルボニル]アミノ]ベンツアミド

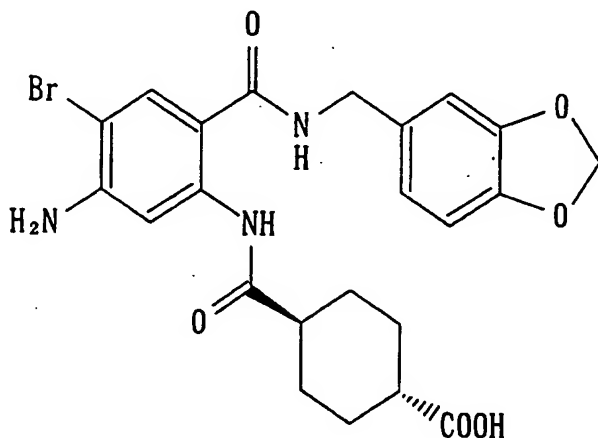


実施例 3 4 と同様の方法で表記化合物を白色結晶として得た。(収率67%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.26 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.42-1.64 (4H, m),  
2.24-2.37 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.13 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ),  
4.46 (2H, br s), 4.49 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.30 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ),  
6.92 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.20 (1H, dd,  $J = 2.2, 8.4 \text{ Hz}$ ),  
7.37 (1H, d,  $J = 2.2 \text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, s), 8.21 (1H, s), 11.54 (1H, s)

#### 実施例 1 4 0

4-アミノ-5- ブロモ-2-[( トランス-4- カルボキシシクロヘキサンカルボニル)  
アミノ]-N-(3,4- メチレンジオキシベンジル) ベンツアミド

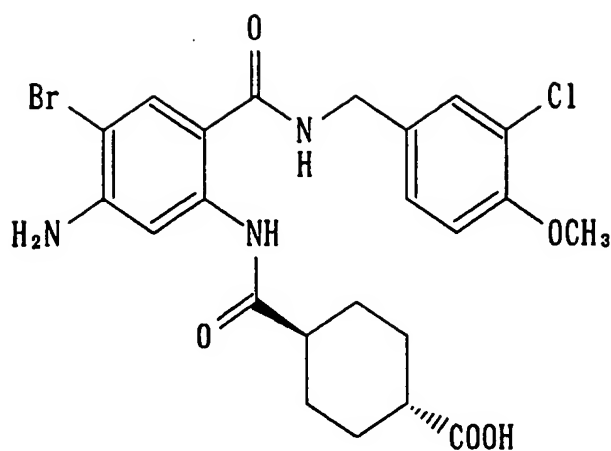


実施例 3 4 と同様の方法で表記化合物を白色結晶として得た。(収率75%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.30-1.47 (4H, m), 1.90-1.99 (4H, m),  
2.13-2.24 (2H, m), 4.33 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.98 (2H, s),  
6.00 (2H, br s), 6.77 (1H, dd,  $J=1.6, 8.1\text{Hz}$ ), 6.88 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ),  
7.90 (1H, s), 8.04 (1H, s), 8.95 (1H, t,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 11.93 (1H, s)

#### 実施例 1 4 1

4-アミノ-5- ブロモ-2-[( トランス-4- カルボキシシクロヘキサンカルボニル)  
アミノ]-N-(3- クロロ-4- メトキシベンジル) ベンツアミド



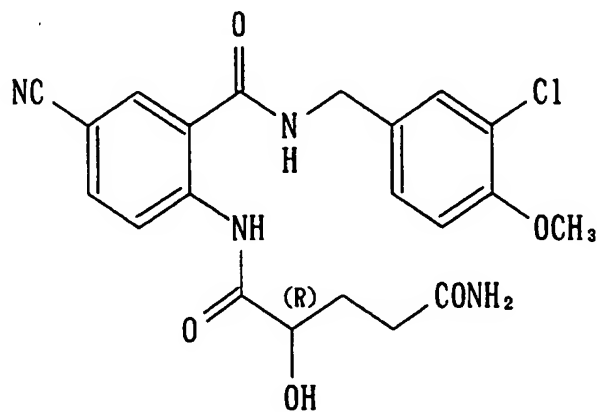
実施例 3 4 と同様の方法で表記化合物を白色結晶として得た。(収率64%)

融点 274-276 °C

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ; 1.30 - 1.47 (4H, m), 1.90 - 1.98 (4H, m),  
2.12-2.23 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.35 (2H, d, J = 5.6 Hz),  
6.01(2H, br s), 7.11 (1H, d, J = 8.6 Hz),  
7.25 (1H, dd, J = 8.6, 2.2 Hz), 7.36 (1H, d, J = 2.2 Hz),  
7.90 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.98 (1H, t, J=5.4Hz), 11.89 (1H, s)

#### 実施例 1 4 2

2-[((R)-4-カルバモイル-2- ヒドロキシブチリル) アミノ]-N-(3- クロロ-4-  
メトキシベンジル)-5-シアノベンツアミド



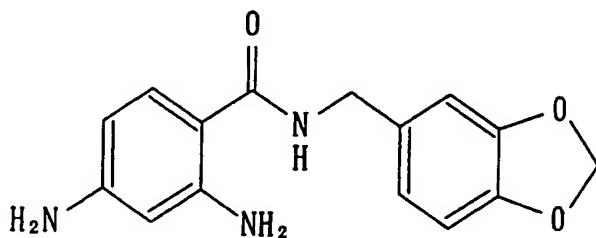
N-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-5-シアノ-2-[(R)-5-オキソ-2-テトラヒドロフランカルボニル)アミノ]ベンツアミド500mgを1,4-ジオキサン2.5mlに溶解し濃アンモニア水2.5mlを加え、2時間加熱還流した。反応液を濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒;酢酸エチル)で精製し、表記化合物150mgを白色結晶として得た。(収率29%)

融点 168-170 °C

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ; 1.68-1.80 (1H, m), 1.95-2.05 (1H, m), 2.12-2.30 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.05-4.13 (1H, m), 4.40-4.47 (2H, m), 6.35 (1H, br s), 6.79 (1H, br s), 7.09-7.15 (1H, m), 7.29-7.42 (2H, m), 7.43 (1H, d, J=2.0Hz), 7.96 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.27 (1H, d, J=2.0Hz), 8.77 (1H, d, J=8.8Hz), 9.40 (1H, t, J=5.7Hz), 12.16 (1H, br s)

#### 実施例 143

##### 2,4-ジアミノ-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ベンツアミド



4-ニトロアントラニル酸7.0g、ピペロニルアミン6.42g、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド 8.78g、1-ヒドロキシベンツトリアゾール 5.75gをアセトニトリル500mlに加え、60°Cで3時間加熱した。冷却後、析出した結晶を濾別し、濃縮した後、酢酸エチルで抽出した。溶媒を留去し、粗結晶を得た。これにエタノール50ml、N,N-ジメチルホルムアミド 50ml、酸化白金50mgを加え、加圧下、室温で2時間接触水素添加を行なった。触媒を濾過した後に溶媒を留去し、

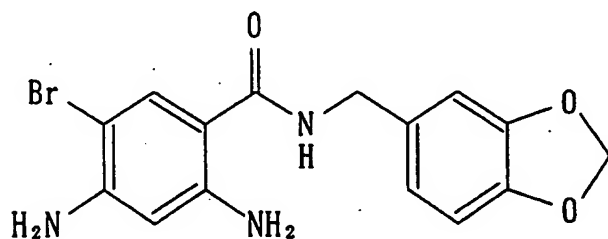
ジクロロメタンを加えることにより、結晶化させた。結晶を濾過した後に乾燥することにより、表記化合物4.63 gを灰色結晶としてを得た。(収率 42 %)

融点 180-182 °C

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ; 4.25 (2H, d, J=6.0), 5.28 (2H, s),  
5.76-5.80 (2H, m), 5.96 (2H, s), 6.39 (2H, s), 6.81-6.86 (2H, m),  
7.28 (1H, d, J=9.2Hz), 8.21 (1H, t, J=6.0Hz)

#### 実施例 1 4 4

##### 5-ブロモ-2-,4-ジアミノ-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル) ベンツアミド



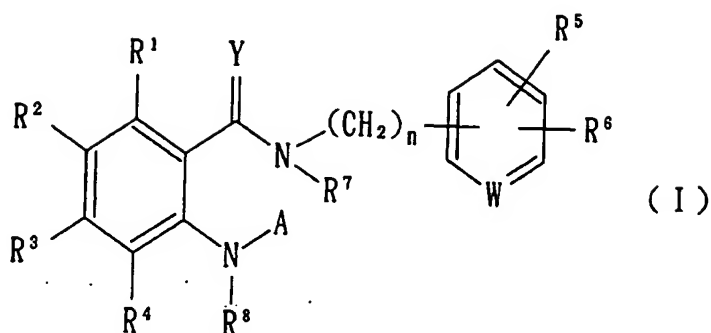
2,4-ジアミノ-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル) ベンツアミド6.47g をエタノール50ml に懸濁し、ゆっくり47%HBr水溶液3ml を加えた。完全に白色結晶が析出した後、溶媒を減圧で完全に留去した。残渣にジメチルスルホキシド30ml を加え、150 °Cで1 時間攪拌しながら加熱した。ジメチルスルホキシドを減圧下留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒 ; トルエン- 酢酸エチル=1 : 1) で精製し、表記化合物1.80g を白色結晶として得た。(収率22%)

融点 148-150 °C

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ; 4.25 (2H, d, J=5.9Hz), 5.45 (2H, s),  
5.97 (2H, s), 6.02 (1H, s), 6.49 (2H, s), 6.74 (1H, dd, J=1.6, 8.1Hz),  
6.82-6.86 (2H, m), 7.62 (1H, s), 8.44 (1H, t, J=5.9Hz)

## 請求の範囲

## 1. 一般式 (I)



〔式中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は同一または相異なる水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン置換されていてもよい低級アルキル基、ハロゲン置換されていてもよい低級アルコキシ基、ニトロ基、ヒドロキシアルキル基、シア

ノ基、式 $-(CH_2)_p-N\begin{matrix} R^9 \\ R^{10} \end{matrix}$  (式中 $R^9$ 、 $R^{10}$ は同一または相異なる水素原子、

ハロゲン置換されていてもよい低級アルキル基、アリールアルキル基、ヘテロアリールアルキル基、アシル基、保護されていてもよいカルボキシ基を意味する。また $R^9$ 、 $R^{10}$ はそれらが結合している窒素原子と一緒に環を形成していてもよい。更に、この環は、置換基を有していてもよい。 $p$ は0または1～6の整数を意味する。)で示される基、置換基を有していてもよいテトラゾリル基、保護されていてもよいカルボキシ基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいピラゾリル基、置換基を有して

いてもよいイミダゾリル基、式 $-(O)_q-S\begin{matrix} || \\ R^{13} \end{matrix}$  (式中 $R^{13}$ は水素原子またはハロゲン置換されていてもよい低級アルキル基を意味する。 $q$ は0または1～2の整数を意味する。)で示される基を意味する。更に、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ から



選択される互いに隣り合った2つの置換基は、それらが結合している炭素原子と一緒に、環を形成していてもよい。

$R^5$ 、 $R^6$  は同一または相異なる水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ハロゲン置換されていてもよい低級アルキル基、ハロゲン置換されていてもよい低級アルコキシ基を意味する。更に $R^5$ 、 $R^6$  はこれらがこれらが結合している炭素原子と一緒に、シクロアルキル環、オキサラン環、1, 3-ジオキサラン環、1, 4-ジオキサラン環を形成することができる。

Wは、式 $-N=$ で示される基又は式 $-CH=$ で示される基を意味する。 $R^7$ 、 $R^8$  は同一または相異なる水素原子、ハロゲン置換されていてもよい低級アルキル基を意味する。更に、 $R^1$  と $R^7$  が、それぞれが結合している炭素原子と一緒に、他に窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を包含していてもよい環を形成していてもよい。更にこの環は、置換基を有していてもよい。

Aは、水素原子、ハロゲン置換されていてもよい低級アルキル基、または式 $-X-(CH_2)_m-Z$  (式中Xは式 $-CO-$ で示される基、式 $-CS-$ で示される基、式 $-CH_2-$ で示される基または式 $-S(O)_2-$ で示される基を意味する。) を意味する。

Zは、水酸基、ハロゲン置換されていてもよい低級アルコキシ基、シアノ基、ハロゲン原子、保護されていてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキルオキシ基、式 $-NR^{11}R^{12}$  (式中 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ は、同一または相異なる水素原子、ハロゲン置換されていてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基、アシル基、保護されていてもよいカルボキシ基、置換基を有していてもよいカルバモイル基を意味する。また $R^{11}$ と $R^{12}$ は、それらが結合している窒

素原子と一緒に、環を形成していてもよい。更にこの環は、置換基を有していてもよい。)で示される基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基を意味する。

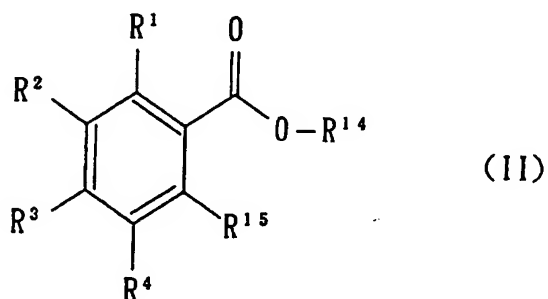
mは、0または1～6の整数を意味する。)で示される基を意味する。

Yは酸素原子または硫黄原子を意味する。

nは0または1～6の整数を意味する。]

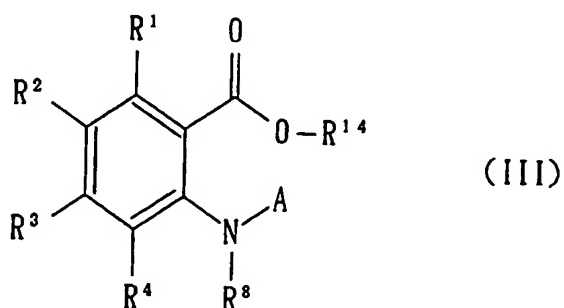
で示されるアントラニル酸誘導体またはその薬理学的に許容できる塩。

## 2. 一般式(II)



(式中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ は前記の意味を有する。 $R^{14}$ は水素原子、ハロゲン置換されていてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基を意味する。 $R^{15}$ はニトロ基またはアミノ基を意味する。)で示される化合物及びその薬理学的に許容できる塩。

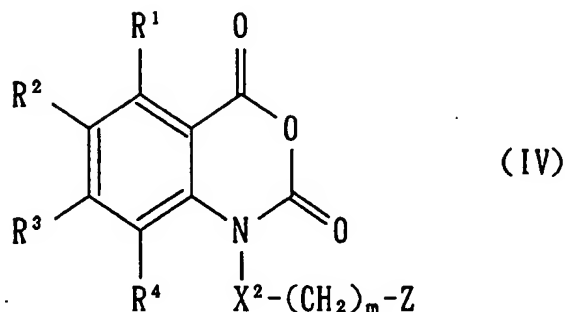
## 3. 一般式(III)



(式中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^8$ 、 $R^{14}$ 及びAは前記の意味を有する。)

で示される化合物またはその薬理学的に許容できる塩。

4. 一般式(IV)



(式中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $m$ 及びZは前記の意味を有する。 $X^2$ は式 $-CH_2-$ で示される基を意味する。)で示される化合物またはその薬理学的に許容できる塩。

5. Yが酸素原子である請求項1記載のアントラニル酸誘導体またはその薬理学的に許容できる塩。
6. 請求項1記載のアントラニル酸誘導体またはその薬理学的に許容できる塩を有効成分とするホスホジエステラーゼ阻害作用が有効な疾患の予防・治療剤。
7. 請求項1記載のアントラニル酸誘導体またはその薬理学的に許容できる塩を有効成分とするサイクリック-GMPホスホジエステラーゼ阻害作用が有効な疾患の予防・治療剤。
8. 疾患が、虚血性心疾患、狭心症、高血圧症、肺高血圧症、心不全または喘息である請求項7に記載の予防・治療剤。
9. 薬理学的に有効な量の請求項1に記載のアントラニル酸誘導体またはその薬理学的に許容できる塩と薬理学的に許容できる担体を含む医薬組成物。
10. 薬理学的に有効な量の請求項1に記載のアントラニル酸誘導体またはその薬理学的に許容できる塩を投与して、そのホスホジエステラーゼ阻害作用を行うことによって疾患を予防、治療する方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/02262

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> C07C237/30, 237/42, C07D265/26, 317/60, 405/12,  
A61K31/36, 31/44, 31/445, 31/495

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> C07C237/30, 237/42, C07D265/26, 317/60, 405/12,  
A61K31/36, 31/44, 31/445, 31/495

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, A, 50-095285 (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Ltd.), July 29, 1975 (29. 07. 75), Examples No. 38, 39 (Family: none)	1, 6-10
X	JP, A, 62-242675 (Hokuriku Seiyaku Co., Ltd.) October 23, 1987 (23. 10. 87) (Family: none)	1
X	JP, A, 57-181041 (Bayer AG.), November 8, 1982 (08. 11. 82) & EP, A, 63741	2
X	JP, A, 51-133245 (Sheriko Ltd.), November 18, 1976 (18. 11. 76) & US, A, 4029815	2, 3
X	JP, A, 64-083073 (BASF AG.), March 28, 1989 (28. 03. 89) & EP, A, 306869 & US, A, 4897478	4

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

March 27, 1995 (27. 03. 95)

Date of mailing of the international search report

April 11, 1995 (11. 04. 95)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/02262

**Box I** Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II** Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The inventions related to the compounds described in claims 2, 3 and 4 are different from the invention related to the compounds described in claim 1.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07C237/30, 237/42, C07D265/26, 317/60, 405/12, A61K31/36, 31/44, 31/445, 31/495

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07C237/30, 237/42, C07D265/26, 317/60, 405/12, A61K31/36, 31/44, 31/445, 31/495

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, A, 50-095285 (久光製薬株式会社), 29. 7月. 1975 (29. 07. 75), (実施例 No 38, 39) (ファミリーなし)	1, 6-10
X	JP, A, 62-242675 (北陸製薬株式会社), 23. 10月. 1987 (23. 10. 87) (ファミリーなし)	1
X	JP, A, 57-181041 (バイエル・アクチエンゲゼルシャフト),	2

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

27. 03. 95

国際調査報告の発送日

11. 04. 95

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

佐 藤

修

印

4 H

7 1 0 6

電話番号 03-3581-1101 内線 3445

C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	8. 11月. 1982 (08. 11. 82) & EP, A, 63741	
X	JP, A, 51-133245 (シエリコ・リミテッド), 18. 11月. 1976 (18. 11. 76) & US, A, 4029815	2, 3
X	JP, A, 64-083073 (ビーエーエフエフ・アクチエンゲゼル シャフト), 28. 3月. 1989 (28. 03. 89) & EP, A, 306869 & US, A, 4897478	4

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの1の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4 (a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの2の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

**請求項2, 3, 4に記載された化合物の発明は、請求項1に記載された化合物と異なる化合物の発明である。**

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。